



آنتونی ترور، برترام کاتزونگ، ماریک کروئیدرینگ-هال

خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی

ویرایش ۱۱
۲۰۱۵

کاتزونگ و ترور



ترجمه: دکتر حسین خلیلی، دکتر محمدحسین عصاره
با مقدمه دکتر بیژن جهانگیری
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی کاتزونگ و ترور

تألیف

آنتونی جی. ترور

استاد افتخاری فارماکولوژی و سم‌شناسی
گروه فارماکولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه کالیفرنیا، سان فرانسیسکو

برترام ج. کاتزونگ

استاد افتخاری فارماکولوژی
گروه فارماکولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه کالیفرنیا، سان فرانسیسکو

ماریک کروئیدرینگ - هال

دانشیار و رئیس کرسی آموزش فارماکولوژی
گروه فارماکولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه کالیفرنیا، سان فرانسیسکو

ترجمه

دکتر حسین خلیلی

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمدحسین عصاره

بامقدمه

دکتر بیژن جهانگیری

استاد گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

آنتونی جی. ترور، برترام ج. کاتزونگ
ماریک کرویدرینگ - هال

خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی کاتزونگ و ترور
فروست: ۱۰۴۴

ترجمه: دکتر حسین خلیلی، دکتر محمدحسین عصاره
با مقدمه: دکتر بیژن جهانگیری
ناشر: کتاب ارجمند

با همکاری انتشارات ارجمند

صفحه آرا: حسین ایوانلو

طراح داخل متن: فاطمه پاشا خانلو

چاپ: غزال، صحافی: افشین

چاپ اول: فروردین ۱۳۹۵، ۱۱۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۶۵-۹

این اثر، مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

www.arjmandpub.com

سرشناسه: ترور، آنتونی ج. Trevor, Anthony J.
عنوان و نام پدیدآور: خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی
کاتزونگ و ترور / تألیف آنتونی جی. ترور، برترام ج. کاتزونگ،
ماریک کرویدرینگ هال؛ ترجمه حسین خلیلی، محمدحسین
عصاره؛ با مقدمه بیژن جهانگیری.

مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند، ۱۳۹۴.

مشخصات ظاهری: ۸۱۶ ص، قطع: وزیری

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۶۵-۹

عنوان اصلی: Katzung & Trevor's pharmacology:
examination & board review, 11th. ed, c2015.

موضوع: داروشناسی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها

شناسه افزوده: کاتزونگ، برترام جی.

شناسه افزوده: Katzung, Berteam G

شناسه افزوده: کرویدرینگ - هال، ماریکه

شناسه افزوده: kruidering-Hall, Marieke

شناسه افزوده: خلیلی، حسین، ۱۳۵۲ - مترجم

شناسه افزوده: عصاره، محمدحسین، ۱۳۶۳ - مترجم

شناسه افزوده: جهانگیری، بیژن، ۱۳۱۴ -

رده‌بندی کنگره: الف ۱۳۹۴ ف ۲ ک ۱/۱۳/۳۰ RM

رده‌بندی دیویی: ۶۱۵/۱

شماره کتابشناسی ملی: ۴۰۶۵۳۱۴

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰

شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶

شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۳۲۸۷۶

شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۲۷۷۶۴

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۰۹۰

شعبه کرمانشاه: خم مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۵۰۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرد:

ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک

ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک

ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

بخش ۱. اصول پایه	۱۱
فصل ۱ مقدمه	۱۱
فصل ۲ فارماکودینامیک	۳۱
فصل ۳ فارماکوکینتیک	۴۵
فصل ۴ متابولیسم داروها	۵۷
فصل ۵ فارماکونومیک	۶۵
بخش ۲. داروهای اتونوم	۷۱
فصل ۶ کلیات فارماکولوژی اتونوم	۷۱
فصل ۷ داروهای فعال‌کننده گیرنده‌های کولینرژیک و داروهای مهارکننده کولین استراز	۸۷
فصل ۸ داروهای مسدودکننده گیرنده‌های کولینرژیک و بازتولیدکننده کولین استراز	۹۹
فصل ۹ مقلدهای سمپاتیک	۱۰۹
فصل ۱۰ مهارکننده‌های گیرنده‌های آدرنرژیک	۱۲۲
بخش ۳. داروهای قلبی - عروقی	۱۳۳
فصل ۱۱ داروهای ضد فشارخون	۱۳۳
فصل ۱۲ داروهای مورد استفاده در درمان آنژین صدری	۱۴۸
فصل ۱۳ داروهایی که در نارسایی قلب به کار می‌روند	۱۶۲
فصل ۱۴ داروهای ضد آریتمی	۱۷۶
فصل ۱۵ داروهای دیورتیک	۱۹۲
بخش ۴. داروهای با اثر مهم بر عضله صاف	۲۰۷
فصل ۱۶ هیستامین، سروتونین، و آکالوئیدهای ارگوت	۲۰۷
فصل ۱۷ پپتیدهای مؤثر بر عروق	۲۲۱
فصل ۱۸ پروستاگلاندین‌ها و سایر ایکوزانوئیدها	۲۲۹
فصل ۱۹ اکسید نیتریک (دهنده‌ها و مهارکننده‌ها)	۲۳۹
فصل ۲۰ داروهای مورد استفاده در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی	۲۴۴

بخش ۵. داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی.....	۲۵۷
فصل ۲۱ مقدمه‌ای بر فارماکولوژی دستگاه عصبی مرکزی.....	۲۵۷
فصل ۲۲ داروهای آرامبخش - خواب‌آور.....	۲۶۷
فصل ۲۳ الکل‌ها.....	۲۷۸
فصل ۲۴ داروهای ضد تشنج.....	۲۸۷
فصل ۲۵ داروهای بیهوشی عمومی.....	۲۹۷
فصل ۲۶ بی‌حس‌کننده‌های موضعی.....	۳۰۹
فصل ۲۷ شل‌کننده‌های عضله اسکلتی.....	۳۱۶
فصل ۲۸ داروهای مربوط به پارکینسونیسم و سایر اختلالات حرکتی.....	۳۲۷
فصل ۲۹ داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیم.....	۳۳۸
فصل ۳۰ داروهای ضد افسردگی.....	۳۵۰
فصل ۳۱ مسکن‌های اپیوئیدی و آنتاگونیست‌های آن‌ها.....	۳۶۲
فصل ۳۲ داروهای مورد سوء مصرف.....	۳۷۴

بخش ۶. داروهای مؤثر بر خون، التهاب، و نقرس.....	۳۸۵
فصل ۳۳ داروهای مؤثر در سیتوپنی‌ها؛ فاکتورهای رشد خونساز.....	۳۸۵
فصل ۳۴ داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی.....	۳۹۸
فصل ۳۵ داروهای مورد استفاده در دیس‌لیپیدمی.....	۴۱۴
فصل ۳۶ داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، استامینوفن، داروهای ضد آرتريت روماتوئید و ضد نقرس.....	۴۲۵

بخش ۷. داروهای مؤثر بر دستگاه غدد درون‌ریز.....	۴۳۹
فصل ۳۷ هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز.....	۴۳۹
فصل ۳۸ هورمون‌های تیروئیدی و داروهای ضد تیروئید.....	۴۵۱
فصل ۳۹ کورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌ها.....	۴۵۹
فصل ۴۰ هورمون‌های گوناگونا و مهارکننده‌های آنها.....	۴۶۹
فصل ۴۱ هورمون‌های لوزالمعده، داروهای ضد دیابت، و گلوکاگون.....	۴۸۴
فصل ۴۲ داروهای مؤثر بر حفظ تعادل (هومئوستاز) معدنی استخوان.....	۴۹۷

بخش ۸. داروهای ضد میکروبی.....	۵۰۹
فصل ۴۳ آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام و سایر مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی.....	۵۱۰
فصل ۴۴ کلرامفنیکل، تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، استرپتوگرامین‌ها، و لینزولید.....	۵۲۳
فصل ۴۵ آمینوگلیکوزیدها.....	۵۳۴
فصل ۴۶ سولفونامیدها، تری‌متوپریم، و فلوروکینولون‌ها.....	۵۴۱
فصل ۴۷ داروهای ضد مایکوباکتری.....	۵۵۱
فصل ۴۸ داروهای ضد قارچ.....	۵۶۱

۵۷۱	پیشگیری و دارودرمانی ضد ویروسی	فصل ۴۹
۵۸۹	آنتی بیوتیکهای متفرقه و ضد عفونی کننده های ادرار	فصل ۵۰
۵۹۷	کاربردهای بالینی آنتی بیوتیک ها	فصل ۵۱
۶۰۵	داروهای ضد تک یاخته	فصل ۵۲
۶۱۸	داروهای ضد کرم	فصل ۵۳
۶۲۶	شیمی درمانی سرطان	فصل ۵۴
۶۴۴	ایمونوفارماکولوژی	فصل ۵۵

۶۶۱	بخش ۹. سم شناسی	
۶۶۱	سم شناسی محیطی و شغلی	فصل ۵۶
۶۶۹	فلزات سنگین	فصل ۵۷
۶۷۸	نحوه برخورد با بیمار مسموم	فصل ۵۸

۶۸۷	بخش ۱۰. عناوین ویژه	
۶۸۷	داروهایی که در بیماری های گوارشی به کار می روند	فصل ۵۹
۷۰۰	فرآورده های گیاهی و مکمل های غذایی	فصل ۶۰
۷۰۷	تداخلات دارویی	فصل ۶۱

ضمیمه ۱ راهبردهایی برای بهبود امتحان دادن (تست زدن)..... ۷۱۵

ضمیمه ۲ کلمات کلیدی برای داروهای کلیدی..... ۷۲۰

ضمیمه ۳ آزمون ۱..... ۷۳۸

ضمیمه ۴ آزمون ۲..... ۷۶۲

نمایه ۷۸۶

با کمال افتخار ترجمه چاپ یازدهم کتاب خلاصه و آزمون‌های فارماکولوژی کاتزونگ - ترور منتشر شده در سال ۲۰۱۵ تقدیم می‌گردد.

از چاپ دهم این کتاب آقای دکتر کروئیدرینگ - هال، از اساتید فارماکولوژی همکار آقایان دکتر کاتزونگ و دکتر ترور به این جمع پیوستند. آقای دکتر هال اخیراً به دریافت جایزه استاد برتر دانشگاه مفتخر شده و از صاحب‌نظران «آموزش علوم پایه پزشکی» می‌باشند. با همین سابقه و به همین دلیل اثرگذاری ایشان در تکیه بر موازین آموزش در چاپ‌های دهم و یازدهم کتاب محسوس می‌باشد.

نویسندگان به خوانندگان محترم توصیه می‌کنند که در مطالعه هر فصل از کتاب، فشرده معرفی شده در مقدمه فصل را به خوبی و با دقت مطالعه کرده و به خاطر بسپاریم. علاوه بر این توصیه می‌کنند که در آخر مطالعه هر فصل، کتاب را ببندیم و ببینیم چه آموخته‌ایم و سپس به سؤالات مطرح شده پاسخ دهیم. نویسندگان قویاً توصیه می‌کنند که مطالعه و پاسخ به سؤالات را دقیقاً مانند یک امتحان رسمی، به طور جدی و سخت‌گیرانه پیگیری کنیم. چنین باد! این را هم اضافه کنم که هر سه نویسنده کتاب خود را متعهد دانسته‌اند که در متن عرضه شده آخرین اطلاعات بروز شده را به نحو مناسبی و در حجم درخور، عرضه نمایند.

در آخر وظیفه خود می‌دانم از زحمات همکاران گرامی آقایان دکتر حسین خلیلی و دکتر محمدحسین عصاره در ترجمه متن حاضر و از مساعی مؤسسه معتبر انتشاراتی «کتاب ارجمند» در ادامه انتشار ترجمه چاپ‌های جدید کتاب خلاصه آزمون‌ها که از در سنامه‌های معتبر فارماکولوژی است تشکر و سپاسگزاری نمایم. امیدوارم استفاده از مطالب کتاب سهم مؤثری در ارتقاء بهداشت و درمان کشور و نیز گسترش دانش فارماکولوژی داشته باشد.

دکتر بیژن جهانگیری
استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

با آرزوی بهفروزی و توفیق
دی ماه ۱۳۹۴

این کتاب برای کمک به دانشجویان در مرور مفاهیم داروشناسی و آمادگی برای امتحانات پایان دوره و آزمون‌های تخصصی طراحی شده است. ویرایش یازدهم این کتاب با هدف هر چه مؤثرتر بودن آن در این راستا مورد بازنگری قرار گرفته است. در این ویراست نیز مانند ویراست‌های قبلی، حفظ استانداردهای دقت و روزآمد بودن مطالب کتاب نسبت به کتاب اصلی **فارماکولوژی پایه و بالینی** مورد توجه بوده است. در این کتاب، موضوعات فارماکولوژی مطابق با اکثر کتاب‌ها و دوره‌های این درس مرور گردیده است. فصول مقدمه‌ای اصلی (مانند فارماکولوژی سیستم اتونوم و فارماکولوژی CNS) برای جمع‌بندی بهتر مطالب فیزیولوژی و بیوشیمی در این کتاب آمده است. رویکرد مبتنی بر فصول، استفاده از این کتاب همراه با کتب متن اصلی مفصل‌تر را تسهیل کرده است، توصیه می‌کنیم برای مرور مؤثرتر مفاهیم از چند رویکرد استفاده شود. (ضمیمه ۱ حاوی خلاصه‌ای از استراتژی‌های یادگیری و دادن آزمون است که بیشتر دانشجویان آن را مفید دانسته‌اند).

۱. هر فصل حاوی بحثی کوتاه درباره مفاهیم اصلی است که مطالب اصلی و گروه‌های اصلی دارویی را شامل می‌شود و با شکل‌ها و جدول‌های توضیح‌دهنده همراه است می‌باشد. شکل‌ها همگی رنگی بوده و بسیاری از آنها در این ویراست به این کتاب اضافه شده‌اند. به دانشجویان توصیه می‌شود قبل از تلاش برای پاسخ دادن به سؤالات پایان هر فصل، مطالب فصل را کامل بخوانند. اگر بخشی از مطالب مشکل یا گیج‌کننده بود، توصیه می‌شود به یک کتاب متن کاملتر مانند **فارماکولوژی پایه و بالینی**، ویراست سیزدهم مراجعه کنید.
۲. در ابتدای هر فصل، "**مروری بر مطالب**" قرار دارد که به شکل خلاصه در یک دیاگرام مطالب فصل را ارائه می‌کند. ما توصیه می‌کنیم دانشجویان مطالب هر طرح ابتدای فصل را از حفظ برای خود تکرار کنند.
۳. فهرستی از "**کلماتی که زیاد در آن فصل تکرار می‌شوند**" و تعاریف آنها در ابتدای هر فصل آمده است. از درک این مفاهیم اطمینان حاصل کنید.
۴. در بسیاری از فصول کتاب، سؤالات "**حفظ مهارت**" وجود دارد که به دانشجویان در مرور مطالب فصول قبل و برقراری ارتباط بین مطالب جدید و قبلی کمک می‌کند. ما پیشنهاد می‌کنیم دانشجویان ابتدا پاسخ این پرسش‌ها را سعی کنند که خود بیابند و سپس به پاسخ در انتهای فصل مراجعه کنند.
۵. هر یک از ۶۱ فصل این کتاب حاوی تا ۱۰ "**پرسش**" است که در انتهای فصل، پاسخ تشریحی آنها آمده است. برای یادگیری مؤثرتر، شما باید هر مجموعه سؤالات را مانند یک آزمون واقعی پاسخ دهید. پس از آنکه همه پرسش‌ها را پاسخ دادید، پاسخ‌ها را مرور کنید. هنگام مرور پاسخ‌ها مطمئن شوید که علت درست یا نادرست بودن پاسخ‌ها را کاملاً درک کرده‌اید.
۶. در هر فصل "**فهرستی**" از وظایف مهم ارائه شده است که باید پس از پایان مطالعه آن فصل بتوانید آنها را انجام دهید.
۷. هر فصل با "**جدول خلاصه دارویی**" پایان می‌پذیرد که مهم‌ترین داروهای آن فصل، اطلاعاتی راجع به آنها، مکانیسم اثرشان، کاربردهای بالینی، فارماکوکینتیک، تداخلات دارویی و مسمومیت‌های ناشی از آنها را ارائه

می‌نماید.

۸. برای دستیابی به آمادگی برای امتحانات تشریحی باید فهرست داروها را در ضمیمه I: کلمات کلیدی برای داروهای اصلی مرور کنید. به دانشجویان همچنین توصیه می‌شود هنگام مطالعه هر فصل به این ضمیمه مراجعه کنند تا بدین ترتیب داروها را در خارج از مطالب هر فصل بیابند (در هر فصل فقط مجموعه‌ای از داروهای مرتبط با هم مرور می‌گردد).

۹. پس از آنکه اکثر یا تمامی فصول کتاب را مطالعه کردید و داروهای اصلی را بخوبی آموختید، باید امتحانات مربوط به آزمون‌های ضمیمه III و IV را پاسخ دهید که هر یک حاوی ۱۰۰ پرسش است. در پایان این پرسش‌ها، پاسخ تشریحی کوتاهی در مورد هر سؤال همراه با شماره فصل مربوط به آن سؤال آمده است. ما توصیه می‌کنیم کل آزمون یا بخشی از پرسش‌ها را بصورت یک آزمون واقعی پاسخ دهید: پرسش‌های یک مجموعه را کاملاً پاسخ دهید و سپس به سراغ پاسخ‌ها بروید. هنگام مرور پاسخ‌ها مطمئن شوید علت درست یا نادرست بودن هر پاسخ را درک کرده‌اید. در صورت نیاز به فصل مربوط به آن سؤال مراجعه کنید و مطالب کلیدی و مفاهیم زیربنایی مربوط به آن پرسش را دوباره مرور نمایید.

ما توصیه می‌کنیم این کتاب به همراه یک کتاب اصلی و مفصل مطالعه شود. کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی، ویراست سیزدهم (Mc Graw-Hill, 2015) با ترتیب فصول این کتاب مطابقت دارد. با این حال، این کتاب جهت تکمیل مطالب هر کتاب فارماکولوژی مناسب است. دانشجویی که کتاب فارماکولوژی: آزمون‌ها و مرور سؤالات را بطور کامل مطالعه کرده است، عملکرد بهتری در امتحانات و تسلط بیشتری بر فارماکولوژی خواهد داشت. از آنجایی که این کتاب بصورت موازی با کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی نوشته شده است، تفاسیر مؤلف را در مورد مطالب سایر فصول کتاب را نیز شامل می‌شود. در اینجا لازم می‌دانیم از سایر مؤلفین، اساتید و دانشجویانی که اکثر آنچه ما در مورد تدریس می‌دانیم، از آنها آموخته‌ایم، تشکر کنیم. از زحمات ارزشمند گروه ویراستاران این کتاب شامل کارن ادمونس، ریشل دنانوچی هنریکوئز، شروتی آواستی، هریت لبوویتز، و مایکل ویتز تشکر می‌کنیم. مؤلفان همچنین از زحمات کاتارین کاتزونگ برای کمک به تصحیح چاپ این کتاب و ویراست‌های قبلی آن قدردانی می‌کنند.

دکتر آنتونی جی. ترور

دکتر برترام ج. کاتزونگ

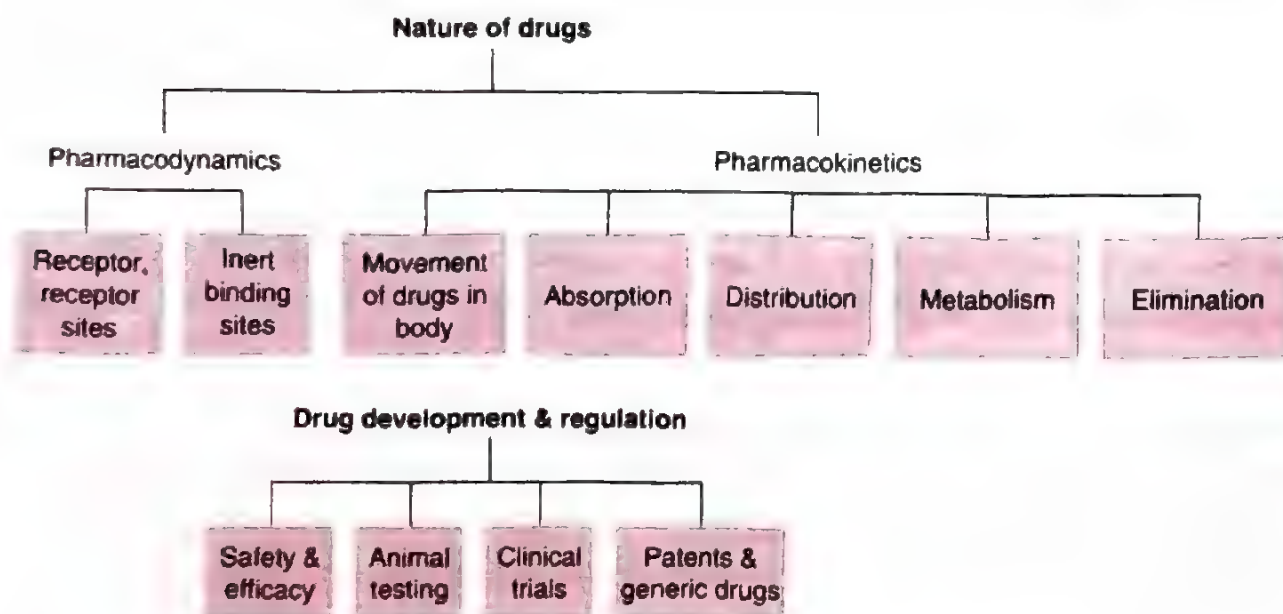
دکتر ماریک کروئیدرینگ - هال

فصل



مقدمه

فارماکولوژی دانشی است که با تأثیر مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. فارماکولوژی پزشکی به آن حوزه از فارماکولوژی اطلاق می‌شود که در ارتباط با مصرف مواد شیمیایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها (به ویژه در انسان) می‌باشد. سم‌شناسی حوزه‌ای از فارماکولوژی است که با اثرات نامطلوب مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. فارماکوکینتیک اثرات بدن بر روی داروها را توصیف می‌کند مثل جذب، دفع و غیره. فارماکودینامیک به اثرات دارو بر روی بدن همچون مکانیسم عمل و تأثیرات درمانی و سمی داروها اشاره دارد. بخش نخست این فصل مقدماتی درباره اصول اساسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک طرح می‌کند که در فصل‌های آتی از آنها استفاده خواهد شد. بخش دوم فصل، تولید و تنظیم داروها را مرور می‌نماید.



■ ماهیت داروها

داروهای متداول به یکی از اشکال زیر هستند: یون‌های غیرآلی، مولکول‌های آلی غیرپیتیدی، پپتیدهای کوچک و پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها. این داروها برخی در گیاهان یا حیوانات یافت می‌شوند، و برخی از آنها صناعی یا نیمه‌صناعی هستند. بسیاری از داروهای یافت شده در طبیعت، آلکالوئید هستند که عبارت است از مولکول‌هایی که pH قلیایی محلول (معمولاً به علت گروه‌های آمین در ساختارشان) دارند. بسیاری از مولکول‌های زیستی مهم درون‌زاد و داروهای برون‌زاد فعالیت نوری دارند یعنی حاوی یک یا چند مرکز نامتقارن می‌باشند و می‌توانند به صورت انانتیومر در آیند. انانتیومرهای داروهای دارای فعالیت نوری گهگاه بیش از ۱۰۰۰ برابر از نظر میل اتصالی به جایگاه‌های گیرنده زیستی خود متفاوت هستند. به علاوه، ممکن است این انانتیومرها در بدن با سرعت‌های متفاوتی متابولیزه شده و عواقب بالینی مهمی در پی داشته باشند.

الف) اندازه و وزن مولکولی

وزن مولکولی داروها، از ۷ (لیتیم) تا بیش از ۵۰,۰۰۰ (آنزیم‌های ترومبولیتیک، سایر پروتئین‌ها) متغیر است. با این حال، اکثر داروها وزن مولکولی بین ۱۰۰ و ۱۰۰۰ دارند. داروهایی که وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰ دارند به ندرت انتخابی عمل می‌کنند، در حالی که داروهایی که وزن مولکولی بالای ۱۰۰۰ دارند اغلب جذب و توزیع خوبی در بدن ندارند. بیشتر داروهای پروتئینی (بیولوژیک) به صورت تجاری در محیط‌های کشت سلولی، باکتری و مخمر با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب تولید می‌شوند.

ب) پیوند دارو - گیرنده

داروها با انواع پیوندهای شیمیایی به گیرنده‌ها متصل می‌شوند. این پیوندها عبارتند از: پیوندهای کووالانسی بسیار قوی (که معمولاً به تأثیر برگشت‌ناپذیر می‌انجامد)، پیوندهای ضعیف‌تر الکترواستاتیک (مثلاً بین یک کاتیون و یک آنیون)، و پیوندهای بسیار ضعیف‌تر (مانند پیوندهای هیدروژنی، واندروالسی و آب‌گریز).

اصول فارماکودینامیک

الف) گیرنده‌ها

اثرات داروها به واسطه اثر مولکول‌های لیگاند دارو بر گیرنده‌ی دارو در بدن اعمال می‌شود. بسیاری از گیرنده‌ها، مولکول‌های درشت تنظیم کننده‌ای هستند که فرآیندهای زیست - شیمیایی (مثل آنزیم‌های دخیل در سوخت و ساز گلوکز) یا فیزیولوژیک (گیرنده‌های کانال یونی، ناقل‌های برداشت مجدد عصب رسانه، و ناقل‌های یون) مهم را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

اگر اتصال دارو به گیرنده منجر به فعال شدن آن گردد، دارو را آگونیست و اگر منجر به مهار گیرنده شود دارو را آنتاگونیست می‌گویند. برخی داروها با مهار آنزیم‌های متابولیک مانند مولکول‌های آگونیست عمل می‌کنند؛ مانند مهارکننده‌های استیل کولین استراز چنانچه از شکل ۱-۱ بر می‌آید، یک گیرنده ممکن است چندین جایگاه اتصال داشته باشد. اندازه‌گیری کمی اثرات اتصال دارو به گیرنده به صورت تابعی از دوز، منحنی‌های دوز - پاسخ را به دست می‌دهد که اطلاعاتی از ماهیت تعامل دارو با گیرنده فراهم می‌آورند. پدیده‌های دوز - پاسخ به تفصیل در فصل ۲ شرح داده شده‌اند. برخی داروها خودشان آنزیم هستند (مثل آنزیم‌های ترومبولیتیک، آنزیم‌های پانکراس). این داروها روی گیرنده‌های درون‌زاد اثر نمی‌کنند اما روی مولکول‌های سوپسترا اثر می‌گذارند.

ب) جایگاه‌های اتصالی خنثی و گیرنده

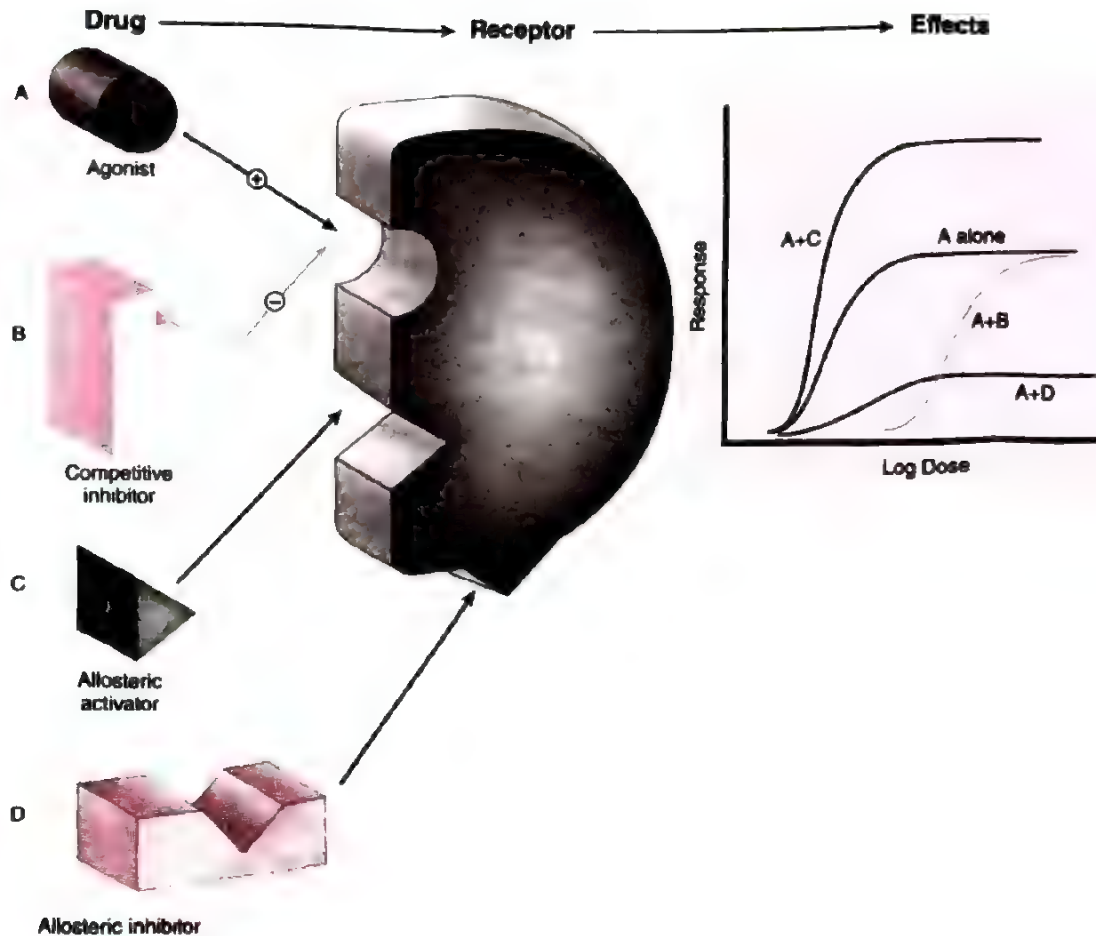
چون اکثر مولکول‌های دارویی بسیار کوچک‌تر از مولکول‌های گیرنده‌شان هستند (در مبحث بعدی توضیح داده خواهد شد)، اغلب مناطق خاصی از مولکول گیرنده نواحی موضعی برای اتصال دارو ایجاد می‌کند. چنین نواحی را جایگاه‌های گیرنده یا جایگاه‌های شناسایی می‌نامند. به علاوه، داروها در بدن به سایر مولکول‌هایی که نقش تنظیمی ندارند نیز متصل می‌شوند بدون اینکه اثرات قابل توجهی ایجاد کنند. چنین جایگاه‌های اتصالی را جایگاه‌های اتصالی خنثی می‌نامند. در برخی بخش‌های بدن (مثل پلاسما) جایگاه‌های اتصالی خنثی نقش مهمی در تعدیل غلظت دارو ایفا می‌کنند زیرا داروی متصل به طور مستقیم در

عبارات مهم برای یادگیری

داروها	موادی که در سطح شیمیایی (مولکولی) بر سیستم‌های زنده اثر می‌کنند و فعالیت آنها را تغییر می‌دهند.
گیرنده دارو	عناصر مولکولی در بدن که دارو با اتصال به آن، تأثیر خود را بروز می‌دهد.
مرحله توزیع	مرحله حرکت دارو از محل ورود به بدن تا رسیدن به بافتها.
مرحله حذف	مرحله غیرفعال سازی دارو یا حذف آن از بدن توسط متابولیسم یا دفع.
اندوسیتوز	جذب مواد از غشای سلولی از طریق دربر گرفتن آن توسط غشا و سپس کشیده شدن به داخل سلول که در آنجا می‌تواند پردازش یا آزاد شود.
اگزوسیتوز	بیرون راندن مواد از وزیکول‌های داخل سلول به فضای خارج سلولی
نفوذ	حرکت یک مولکول (مثل دارو) از خلال محیط زیستی
فارماکودینامیک	اثرات یک دارو در بدن، شامل تعامل با گیرنده، پدیده دوز-پاسخ، و مکانیسم‌های اثر درمانی و سمی.
فارماکوکینتیک	اثرات بدن روی دارو، شامل جذب، توزیع، متابولیسم و حذف. حذف یک دارو ممکن است در اثر متابولیسم یا دفع باشد. گاه از واژه توزیع زیستی (biodisposition) برای توصیف فرآیندهای متابولیسم و دفع استفاده می‌شود.
ناقل	یک مولکول تخصص یافته در غشا که معمولاً پروتئین است و دارو، مولکولهای میانجی (transmitter) یا سایر مولکولها را از غشایی که به آن نفوذپذیر نیست عبور می‌دهد مثل Na^+/K^+ ATPase، ناقل برداشت مجدد سروتونین و غیره.
موتاژن	یک اثر بر روی خصوصیات وراثتی سلول یا ارگانیسم - جهش در DNA. معمولاً در میکروارگانیسم‌ها با پشت Ames بررسی می‌شود.
کارسینوژن	یک اثر القاکننده‌ی خصوصیات بدخیمی
تراژوژن	یک اثر بر روی رشد رحمی یک ارگانیسم که منجر به ساختار یا عملکرد غیرطبیعی می‌شود؛ به طور کلی ارثی نمی‌باشد.
دارونما (Placeb)	یک داروی ساختاگی غیرفعال که تا حد امکان مشابه فرمولاسیون تحقیقاتی فعال است اما اثر درمانی ندارد.
مطالعه یک سوکور	یک مطالعه بالینی که در آن محققان - اما نه افراد - می‌دانند که چه کسانی داروی فعال و چه کسانی دارونما گرفته‌اند.
مطالعه دوسکور	یک مطالعه بالینی که در آن به بیماران و نه محققان نمی‌دانند که چه کسانی دارونما گرفته‌اند، که توسط فرد سوم حفظ می‌شود.
IND (۱)	معافیت داروی جدید تحقیقاتی. یک درخواست برای تأیید FDA برای انجام مطالعه دارویی در انسانها؛ به داده‌های حیوانی نیاز دارد.
NDA (۲)	درخواست داروی جدید، تلاش برای اخذ تأیید FDA برای عرضه به بازار داروی جدید برای کاربرد بالینی معمول؛ نیازمند اطلاعات داده‌های بالینی و حیوانی می‌باشد.
فازهای ۱، ۲ و ۳	سه بخش مطالعه بالینی معمولاً قبل از ارائه یک NDA به FDA
مطالعات بالینی	
کنترل مثبت	یک درمان استاندارد شناخته شده، در کنار دارونما استفاده شود، تا برتری (Superiority) یا عدم برتری (Inferiority) داروی جدید در ارتباط با داروهای در دسترس دیگری ارزیابی گردد.
داروهای Orphan	داروهای تولید شده برای بیمارهایی که در آنها تعداد قابل انتظار بیمار، کم است. برخی کشورها مزایای تجاری خاصی را به شرکت‌هایی که برای بیماری‌های ناشایع تولید دارو می‌کنند، می‌بخشند.

1. IND: Investigational New Drug Exemption

2. NDA: New Drug Application



شکل ۱-۱. ساز و کارهای بالقوه تعامل داروها با گیرنده. اثرات احتمالی ناشی از این تعامل‌ها در منحنی‌های دوز- پاسخ در سمت راست تصویر نشان داده شده‌اند. فرایند اتصال مرسوم آگونیست (داروی A) - گیرنده منحنی دوز- پاسخ "A alone" را به دست می‌دهد. B یک داروی آنتاگونیست فارماکولوژیک است که با آگونیست بر سر اتصال به جایگاه گیرنده رقابت می‌کند. منحنی دوز- پاسخ به دست آمده از افزایش دوز A در حضور غلظت ثابتی از B با منحنی "A+B" نشان داده شده است. داروهای C و D روی جایگاه‌های متفاوتی از مولکول گیرنده اثر می‌کنند؛ آنها فعال‌کننده‌ها یا مهارکننده‌های آلوستریک (allosteric) هستند. توجه داشته باشید که مهارکننده‌های آلوستریک با داروی آگونیست بر سر اتصال به گیرنده رقابت نمی‌کنند و ممکن است به طور قابل برگشت یا غیرقابل برگشت اتصال یابند.

فرایندها تعیین منطقی دوز دارو را ممکن می‌سازند.

حرکت داروها در بدن

یک مولکول دارویی (مانند یک آرامبخش بنزودیازپینی) برای رسیدن به گیرنده خود و اعمال اثر بیولوژیک، باید از محل تجویز (مانند دستگاه گوارش) به محل اثر (مانند مغز) برسد.

ایجاد شیب غلظتی که موجب انتشار می‌گردد دخالت نمی‌کند. آلبومین و آروزوموکوئید^۱ (α_1 - گلیکوپروتئین اسید) دو پروتئین مهم پلاسما با ظرفیت بالای اتصال به دارو می‌باشند.

اصول فارماکوکینتیک

اکثر داروها برای ایجاد اثرات درمانی مفید باید جذب، توزیع، و حذف شوند. اصول فارماکوکینتیک با اندازه‌گیری کمی این

الف) نفوذ

نفوذ، به حرکت مولکول‌های دارو به داخل و در درون محیط بیولوژیک گفته می‌شود. نفوذ متشکل از فرآیندهای متعددی است که مهم‌ترین آنها به شرح زیر است.

۱. انتشار آبی - انتشار آبی به حرکت مولکول‌ها در فضاهای آبی خارج و داخل سلولی گفته می‌شود. دیواره اکثر مویرگ‌ها منافذ کوچک مملو از آب دارد که امکان انتشار آبی مولکول‌هایی (حداکثر به اندازه پروتئین‌های کوچک) را بین خون و فضای خارج عروقی میسر می‌سازد. این یک فرآیند غیرفعال^۱ است و از قانون Fick تبعیت می‌کند (به ادامه^۲ مطلب توجه کنید). مویرگ‌های مغز، بیضه‌ها، و برخی اعضای دیگر فاقد منافذ آبی بوده و این بافت‌ها کمتر در معرض برخی داروها می‌باشند.

۲. انتشار در چربی - انتشار در چربی به حرکت غیرفعال مولکول‌ها از خلال غشاهای و سایر ساختارهای لیپیدی گفته می‌شود. همانند انتشار در آب، این فرآیند نیز از قانون Fick تبعیت می‌کند.

۳. انتقال توسط ناقل‌های اختصاصی - داروهایی که به راحتی از غشاهای عبور نمی‌کنند، احتمالاً توسط همان مکانیسم‌هایی که مواد درون‌زاد مشابه را حمل می‌کنند، از غشاهای عبور داده می‌شوند. بسیاری از این مولکول‌های ناقل شناسایی شده‌اند و بسیاری از آنها در انتقال داروها مهم بوده یا جایگاه تأثیر دارو هستند. برخلاف انتشار در آب و چربی، انتقال توسط ناقل از قانون Fick تبعیت نمی‌کند و محدود به ظرفیت است. مثال‌های مهم آن شامل ناقل‌های یونی (مثل Na^+/K^+ ATPase)، ناقل‌های عصب‌رسانه‌ها (ناقل‌های سروتونین، نوراپی‌نفرین)، ناقل‌های متابولیت‌ها (مثل گلوکز، اسیدهای آمینه)، و ناقل‌های مولکول‌های بیگانه (Xenobiotics) مانند داروهای ضد سرطان می‌باشند.

پس از رهاسازی، نوروترانسمیتر آمینی (دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین) و برخی ناقل‌های دیگر مجدداً وارد چرخه پایانه عصبی توسط مولکول‌های انتقال می‌شوند. مهارکننده‌های اختصاصی این ناقل‌ها، ارزش بالینی دارند؛ به

عنوان مثال، بسیاری از داروهای ضدافسردگی مانع از بازگشت مجدد عصب - رسانه‌های^۲ آمینی به داخل پایانه عصبی می‌شوند که از آن آزاد شده بودند.

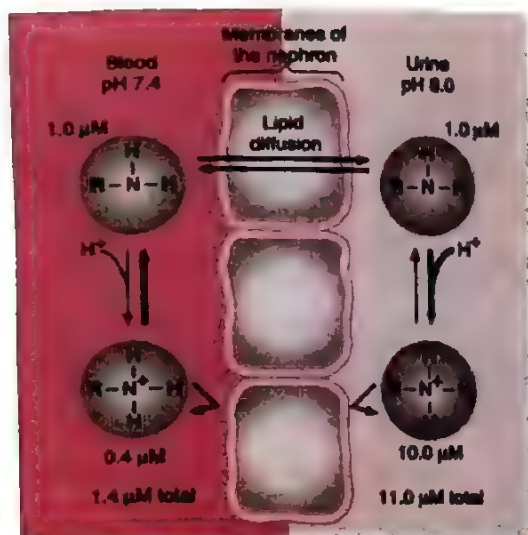
۴. آندوسیتوز - آندوسیتوز از طریق اتصال مولکول مورد نظر به اجزای اختصاصی (گیرنده‌ها) در غشاء سلولی و متعاقباً چین خوردن و به داخل رفتن آن بخش از غشاء روی می‌دهد. سپس محتویات وزیکول حاصله، به داخل سیتوپلاسم سلول آزاد می‌شود. آندوسیتوز امکان ورود ترکیبات بسیار بزرگ یا بسیار نامحلول در چربی را به داخل سلول فراهم می‌کند. به عنوان مثال، مولکول‌های بزرگی نظیر پروتئین‌ها ممکن است با این مکانیسم به سلول وارد شوند. مواد کوچکتر قطبی نظیر ویتامین B₁₂ و آهن، با پروتئین‌های اختصاصی ترکیب می‌شوند (ویتامین B₁₂ با فاکتور داخلی و آهن با ترانسفرین) و چنین کمپلکس‌هایی با این مکانیسم به سلول وارد می‌شوند. چون ماده‌ای که قرار است انتقال داده شود باید با یک گیرنده غشایی ترکیب شود این نوع انتقال می‌تواند بسیار گزینشی باشد. اگر سیتوز عکس این فرآیند است، یعنی بیرون راندن ماده محصور در کپسولی از جنس غشاء از سلول. اکثر عصب - رسانه‌ها بوسیله فرآیند آگروسیتوز از سلول رها می‌شوند.

ب) قانون Fick در رابطه با انتشار مواد

قانون Fick سرعت حرکت مولکول‌ها از خلال یک سد را پیش‌بینی می‌کند؛ گرادیان (شیب) غلظت ($C_1 - C_2$) و ضریب تراوایی دارو و مساحت و ضخامت سد غشایی برای محاسبه این سرعت به کار می‌روند:

$$(1) \quad \text{سرعت} = \frac{\text{ضریب تراوایی}}{\text{ضخامت}} \times (C_1 - C_2)$$

این رابطه یک تأیید کمی است برای این یافته که هرچه سطح یک عضو بیشتر باشد، جذب دارو سریع‌تر خواهد بود (مثلاً روده باریک در مقایسه با معده). به علاوه، هرچه ضخامت سد غشایی کمتر باشد، جذب دارو سریع‌تر خواهد بود (مثلاً ریه در مقایسه با پوست).



پ) حلالیت داروها در آب و چربی

۱. میزان حلالیت - حلالیت یک دارو در آب، اغلب تابعی از بار الکترواستاتیک (میزان یونیزه شدن، قطبیت) مولکول است، زیرا مولکول‌های آب به عنوان دوقطبی‌هایی رفتار می‌کنند که به مولکول‌های باردار دارو جذب می‌شوند و یک پوسته آبی دور آنها تشکیل می‌دهند. در مقابل، حلالیت یک مولکول در چربی، با بار آن رابطه معکوس دارد.

بسیاری از داروها، باز ضعیف یا اسید ضعیف هستند. برای چنین مولکول‌هایی، pH محیط، درصد مولکول‌های باردار (یونیزه) و غیرباردار (غیریونیزه) را تعیین می‌کند. اگر pH دارو و pK_a محیط مشخص باشد، کسر مولکول‌های یونیزه را با استفاده از معادله هندرسن - هاسلباخ می‌توان تعیین کرد:

$$\log \left(\frac{\text{شکل پروتون دار}}{\text{شکل بدون پروتون}} \right) = pK_a - pH \quad (2)$$

منظور از "پروتون دار" همراه بودن با یک پروتون (یعنی یک یون هیدروژن) می‌باشد؛ این قانون هم در مورد اسیدها و هم در مورد بازها صادق است.

۲. یونیزه شدن اسیدها و بازهای ضعیف - وقتی بازهای ضعیف پروتون دار می‌شوند، به شکل یونیزه درمی‌آیند و لذا قطبی‌تر و در آب محلول‌تر می‌شوند. اسیدهای ضعیف وقتی پروتون دار می‌شوند، یونیزه نمی‌شوند و لذا در آب نامحلول‌تر می‌شوند.

واکنش‌های زیر، خلاصه‌ای از مطالب بالا هستند:



پروتون باز غیر پروتون دار ضعیف باز پروتون دار ضعیف
(بدون بار، حلالیت بیشتر (باردار، حلالیت بیشتر در چربی)
(در آب) (در آب)



پروتون اسید غیر پروتون دار ضعیف اسید پروتون دار ضعیف
(بدون بار، حلالیت بیشتر (بدون بار، حلالیت بیشتر در چربی)
(در آب) (در آب)

شکل ۱-۲. کاربرد اصل هندرسن هاسلباخ برای دفع دارو در ادرار. از آن جایی که شکل غیر یونیزه به آسانی از سدهای لیمپیدی نفرون عبور می‌کند، غلظت این شکل از دارو در خون و ادرار به تعادل خواهد رسید؛ در مقابل شکل یونیزه به این آسانی انتشار نمی‌یابد. پروتون دار شدن در داخل خون و ادرار بر اساس معادله هندرسن - هاسلباخ روی می‌دهد. در این مثال، از پیریمتامین، یک باز ضعیف ($pK_a = 7$) استفاده شده است. در pH خون، به ازاء هر $1 \mu\text{mol}$ شکل فاقد پروتون، فقط $0.4 \mu\text{mol}$ شکل پروتون دار وجود دارد. به این ترتیب، هرگاه غلظت شکل فاقد پروتون $1 \mu\text{mol/L}$ باشد، غلظت تام خونی $1.4 \mu\text{mol/L}$ خواهد بود. اگر pH ادرار ۶ باشد، به ازاء هر $1 \mu\text{mol}$ شکل فاقد پروتون (قابل انتشار)، $10 \mu\text{mol}$ شکل یونیزه (غیر قابل انتشار) وجود خواهد داشت. لذا غلظت تام ادراری ($11 \mu\text{mol/L}$) در حدود ۸ برابر غلظت خونی می‌باشد.

رابطه هندرسن - هاسلباخ در مواردی اهمیت بالینی پیدا می‌کند که بخواهیم وضعیت توزیع دارو بین دو فضا با pH متفاوت را تخمین زده یا تغییر دهیم. برای مثال اکثر داروها آزادانه از گلومرول‌ها پالایش می‌شوند، اما داروهای محلول در چربی به سرعت از توبول‌ها بازجذب می‌شوند. اگر مسمومیت با دارویی روی دهد که یک اسید ضعیف است مثلاً آسپیرین، دفع آن در ادرار قلیایی سریعتر است. علت آن است که اسید ضعیف در محلول قلیایی به شکل باردار و قطبی درمی‌آید و این شکل نمی‌تواند از توبول کلیوی به آسانی به خون بازگردد؛ یعنی دارو در توبول به دام می‌افتد. در مقابل، دفع یک باز ضعیف (مثل پیریمتامین، آمفتامین) در ادرار اسیدی سریعتر است (شکل ۱-۲).

شبه
نشا
آنتا
حضا
فعال
به ۵

ایج
آلب
پر
می

ام
—
اکت
و ۶

خوراکی (بلع)	تجویز خوراکی راحت‌ترین راه مصرف داروها است، ولی جذب دارو از این راه غالباً آهسته‌تر است. دارویی که از راه خوراکی تجویز شده، تحت اثر عبور اول first-pass effect قرار می‌گیرد، یعنی مقدار قابل توجهی از دارو، قبل از رسیدن به گردش خون سیستمیک، در دیواره روده، گردش خون باب، و کبد متابولیزه می‌شود.
دهانی و زیرزبانی (و نه بلع)	در راه زیرزبانی، دارو مستقیماً به وریدهای سیستمیک جذب می‌شود و با دور زدن گردش خون باب، متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
داخل وریدی	در تجویز داخل وریدی، جذب پایدار و کامل روی می‌دهد (طبق تعریف فراهمی زیستی ۱۰۰٪ است). با این حال، این راه می‌تواند خطرناک باشد.
داخل عضلانی	جذب از محل تزریق داخل عضلانی، اغلب سریع‌تر و کامل‌تر (فراهمی زیستی بیشتر) از تجویز خوراکی است. اگر دارو زیاد آزاردهنده نباشد می‌توان حجم بالایی را تجویز کرد. در این روش تجویز، متابولیسم عبور اول رخ نمی‌دهد.
زیرجلدی	جذب از راه زیرجلدی، کندتر از راه داخل عضلانی است. متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
رکتال (شیاف)	در راه رکتال، تاحدودی از اثر عبور اول اجتناب می‌شود. اگر حجم دارو زیاد یا طعم آن ناخوشایند باشد، بهتر است از راه رکتال تجویز شود (تادهانی یا زیرزبانی).
استنشاق	در بیماری‌های تنفسی (مانند آسم)، استنشاق نزدیکترین راه به بافت هدف می‌باشد. در اغلب موارد، دارو از این راه به سرعت جذب می‌شود، (مانند اکثر گازهای هوشیر).
موضعی (topical)	راه موضعی شامل استعمال دارو بر روی پوست یا غشاهای مخاطی چشم، بینی، گلو، مجاری هوایی یا واژن است. هدف از آن، دستیابی به اثر موضعی است.
چسب پوستی (transdermal)	در این راه، برای رسیدن به اثر سیستمیک، دارو از طریق چسب پوستی تجویز می‌شود. جذب معمولاً بسیار کند است (به دلیل ضخامت پوست)، اما اثر عبور اول وجود ندارد.

جذب داروها

الف) راه‌های تجویز

داروها معمولاً در نقاطی دور از بافت هدف به بدن وارد می‌شوند و لذا باید توسط گردش خون به محل اثر موردنظر برسند. یک دارو برای ورود به گردش خون، باید از محل تجویز جذب شود (مگر این‌که مستقیماً به گردش خون تزریق شود). سرعت و میزان جذب به راه تجویز دارو بستگی دارد. در حقیقت، هنگامی که برخی داروها از راه‌های خاصی وارد بدن می‌شوند ممکن است مقدار جذب آنها به گردش خون سرتاسری فقط کسر کوچکی از دوز تجویز شده باشد. از تقسیم مقدار جذب شده به گردش خون سرتاسری بر مقدار تجویز شده، فراهمی زیستی^۱ دارو از آن راه تجویز به دست می‌آید. راه‌های متداول تجویز داروها و برخی ویژگی‌های آنها در جدول ۱-۱ لیست شده‌اند.

ب) جریان خون

جریان خون بر جذب از محل‌های داخل عضلانی و زیرجلدی اثر می‌گذارد و در شوک، در جذب از دستگاه گوارش نیز مؤثر است. جریان خون زیاد، شیب غلظت بالایی بین داروی ذخیره و خون ایجاد می‌کند و جذب را به حداکثر می‌رساند.

پ) غلظت

غلظت دارو در محل تجویز، در تعیین شیب غلظت نسبت به خون، بااهمیت است. بر اساس قانون فیک (معادله شماره ۱)، شیب غلظت یک عامل مهم در تعیین سرعت جذب است. غلظت دارو در حامل^۲ اهمیت ویژه‌ای دارد، بخصوص در جذب داروهایی که به طریق موضعی برای بیماری‌های

پوستی تجویز می‌شوند.

توزیع داروها

الف) عوامل مؤثر در توزیع

توزیع داروها در بافت‌های مختلف، به عوامل زیر بستگی دارد:

۱. **اندازه بافت** — اندازه بافت، شیب غلظت بین خون و بافت را تعیین می‌کند. به عنوان مثال، عضله اسکلتی می‌تواند حجم زیادی از دارو را برداشت کند، زیرا حتی بعد از انتقال حجم زیادی از دارو، به دلیل اندازه زیاد بافت، غلظت در بافت عضلانی پایین می‌ماند (و شیب غلظت بالایی بین خون و بافت ایجاد می‌شود). در مقابل، از آنجایی که مغز کوچکتر است، توزیع مقدار کمتری از دارو به آن، غلظت بافتی را افزایش می‌دهد و وقتی شیب غلظت خون - بافت به صفر برسد، داروی بیشتری برداشت نخواهد شد.

۲. **جریان خون** — جریان خون هر بافت، عامل مهمی در تعیین سرعت برداشت دارو است، هرچند جریان خون پس از ایجاد تعادل بر غلظت پایدار دارو در بافت اثر نمی‌گذارد. در نتیجه، بافت‌هایی که خون‌رسانی بهتری دارند (مانند مغز، قلب، کلیه، احشا) معمولاً نسبت به بافت‌هایی که خون‌رسانی کمتری دارند (مانند چربی و استخوان)، زودتر به غلظت‌های بافتی بالا می‌رسند.

۳. **حلالیت** — میزان حلالیت یک دارو در بافت، بر غلظت دارو در مایع خارج سلولی دور عروق خونی اثر می‌گذارد. اگر دارو در سلول بسیار محلول باشد، غلظت در فضای خارج سلولی دور عروقی پایین‌تر خواهد بود و انتشار از رگ به فضای خارج عروقی تسهیل خواهد شد. به عنوان مثال، برخی اعضا (مانند مغز) محتوای چربی بالایی دارند و لذا غلظت بالایی از داروهای محلول در چربی را در خود حل می‌کنند.

۴. **اتصال** — اتصال یک دارو به ماکرومولکول‌ها در خون یا یک بافت، غلظت دارو را در آن فضا^۱ افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، وارفارین به شدت به آلبومین پلاسما متصل

جدول ۲-۱. میانگین حجم برخی فضاهای بدن یک انسان بالغ.

فضا	حجم (لیتر در هر کیلوگرم وزن بدن)
پلاسما	۰/۰۴
خون	۰/۰۸
آب خارج سلولی	۰/۲
آب کل بدن	۰/۶
چربی	۰/۲-۰/۳۵

می‌شود و در نتیجه، انتشار وارفارین به خارج از فضای عروقی، محدود می‌گردد. در مقابل، کلروکین به شدت به پروتئین‌های بافتی خارج عروقی متصل می‌شود و در نتیجه، غلظت پلاسمایی کلروکین به شدت کاهش می‌یابد.

ب) حجم ظاهری توزیع و حجم‌های فیزیکی

حجم ظاهری توزیع (V_d) یک پارامتر فارماکوکینتیک مهم است که معیارهای فوق‌الذکر در توزیع دارو در بدن را نشان می‌دهد. V_d رابطه مقدار دارو در بدن نسبت به غلظت پلاسمایی آن را نشان می‌دهد (فصل ۳). در مقابل، حجم فیزیکی فضاهای مختلف بدن، اهمیت کمتری در فارماکوکینتیک دارند (جدول ۲-۱). با این وجود، چاقی نسبت‌های آب کل بدن به وزن بدن و چربی به وزن کل بدن را تغییر می‌دهد و ممکن است در هنگام استفاده از داروهای با حلالیت بالا در چربی حایز اهمیت باشد. یک قانون تخمینی ساده در مورد حجم آب قسمت‌های مختلف بدن در حالت طبیعی بدین صورت است: ۴۰٪ وزن بدن، مایع داخل سلولی، و ۲۰٪ مایع خارج سلولی است؛ بنابراین تقریباً ۶۰٪ وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد.

مقابولیسیم داروها

گاه متابولیسم یک دارو به تأثیر آن خاتمه می‌دهد، اما سایر اثرات متابولیسم دارو نیز مهم هستند. برخی محققین از اصطلاح "Disposition" برای اشاره به مفاهیم توزیع، متابولیسم و حذف دارو استفاده می‌کنند. گاهی متابولیسم دارو سبب خاتمه اثرات آن می‌شود اما سایر اثرات متابولیسم دارو

گیرنده‌های خود به نحو برگشت‌ناپذیری اتصال می‌یابند و لذا ناپدید شدن آنها از جریان خون، به معنای توقف اثر دارو نیست؛ چنین داروهایی ممکن است اثر بسیار طولانی داشته باشند. به عنوان مثال، فنوکسی‌بنزامین که یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر گیرنده‌های آلفا است، در کمتر از ۱ ساعت از گردش خون حذف می‌شود. با این حال، اثر دارو به مدت ۴۸ ساعت ادامه می‌یابد (مدت زمان لازم برای بازگردش گیرنده‌ها).

الف) حذف درجه اول^۲

این اصطلاح زمانی به کار می‌رود که سرعت حذف با غلظت متناسب باشد، یعنی هرچه غلظت بالاتر باشد، مقدار بیشتری از دارو در واحد زمان حذف می‌شود. نتیجه این است که غلظت پلاسمایی دارو برحسب زمان، به شکل توانی کاهش می‌یابد (شکل ۳-۱، چپ). داروهایی که حذف درجه اول دارند، نیمه‌عمر حذفی مشخصی دارند که صرفنظر از مقدار دارو در بدن، ثابت است. غلظت خونی چنین داروهایی با گذشت هر نیمه‌عمر به میزان ۵۰٪ کاهش خواهد یافت. اکثر داروهایی که کاربرد بالینی دارند، از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کنند.

ب) حذف درجه صفر^۳

این اصطلاح زمانی به کار می‌رود که سرعت حذف، صرفنظر از غلظت، ثابت باشد (شکل ۳-۱، راست). این امر در مورد داروهایی صدق می‌کند که در غلظت‌های حایز اهمیت از نظر بالینی سازوکارهای حذفی را اشباع می‌کنند. در نتیجه، غلظت پلاسمایی این داروها در طول زمان به شکل خطی کاهش می‌یابد. این نوع حذف برای اتانول (در بخش اعظم دامنه غلظت پلاسمایی آن) و برای فنی‌توئین و آسپیرین در غلظت‌های درمانی بالا یا غلظت‌های سمی معمول است.

مدل‌های فارماکوکینتیک

الف) توزیع چندفضایی (چندکمپارتمانی)

بعد از جذب به داخل گردش خون، اکثر داروها یک مرحله

نیز حائز اهمیت هستند. برخی داروها که از راه خوراکی تجویز می‌شوند، قبل از ورود به گردش خون سیستمیک، متابولیزه می‌شوند. این **متابولیسم عبور اول**^۱ در جدول ۱-۱ به عنوان یکی از دلایل فراهمی‌زیستی پایین مطرح شده است. متابولیسم داروها عمدتاً بر عهده کبد است و به طور مفصل در فصل ۴ شرح داده می‌شود.

الف) متابولیسم دارو به عنوان مکانیسمی برای فعال کردن یا خاتمه اثر دارو

اثر بسیاری از داروها (مانند داروهای مقلد سمپاتیک، فنوتیازین‌ها) قبل از دفع خاتمه می‌یابد، زیرا به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شوند. تبدیل شدن به یک متابولیت، نوعی حذف است.

پیش‌داروها (مانند لوودوپا، مینوکسیدیل) به شکل غیرفعال تجویز می‌شوند و در اثر متابولیسم در بدن، به شکل فعال در می‌آیند. بسیاری از داروها، هم به شکل فعال تجویز می‌شوند و هم متابولیت‌های فعال دارند (مانند مورفین و برخی از بنزودیازپین‌ها).

ب) حذف دارو بدون متابولیسم

برخی داروها (مانند لیتیم) در بدن تغییر نمی‌یابند؛ این داروها تا زمانی که دفع نشده‌اند، به فعالیت ادامه می‌دهند.

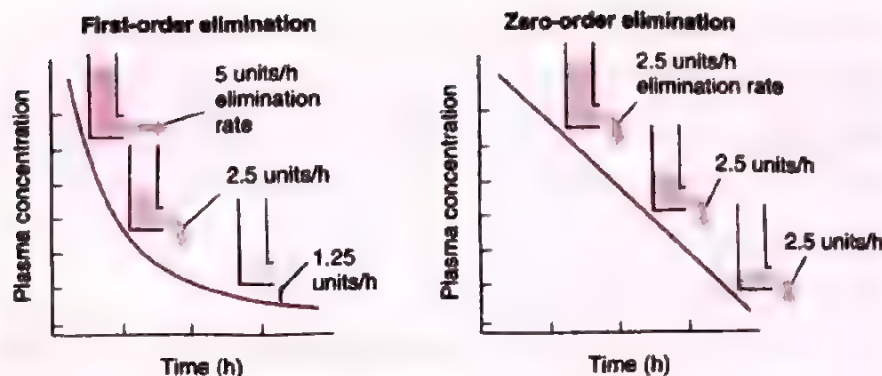
حذف داروها

علاوه بر دوز، سرعت حذف به دنبال آخرین دوز (ناپدید شدن مولکول فعال از جریان خون یا بدن)، مدت اثر اکثر داروها را تعیین می‌کند. بنابراین اطلاع از سیر زمانی غلظت دارو در پلاسما، در پیش‌بینی شدت و مدت اثر اکثر داروها مؤثر است. توجه کنید که "حذف" (elimination) دارو به معنای "دفع" (excretion) دارو نیست؛ یک دارو ممکن است مدت‌ها قبل از دفع از بدن، به دلیل تغییر مولکولی، حذف شده باشد. برای اکثر داروها و متابولیت‌ها، دفع عمدتاً از راه کلیه است. گازهای هوشبر یک استثناء مهم هستند که عمدتاً از راه ریه دفع می‌شوند. در رابطه با داروهایی که متابولیت فعال دارند (مانند دیازپام)، حذف مولکول اصلی در اثر متابولیسم، به معنای خاتمه اثر دارو نیست. در رابطه با داروهایی که متابولیزه نمی‌شوند، حذف از راه دفع انجام می‌گیرد. برخی از داروها با

1- first-pass metabolism

2- first-order elimination

3- zero-order elimination



شکل ۳-۱. مقایسه حذف درجه اول و درجه صفر. برای داروهای دارای کینتیک درجه اول (سمت چپ)، سرعت حذف (واحد در ساعت) متناسب با غلظت است. این روند شایع‌تری است. در مواد حذف درجه صفر (سمت راست) سرعت ثابت و مستقل از غلظت است.

سپس غربالگری یا طراحی مولکولی منطقی برای پیدا کردن یک موکول که به صورت انتخابی عملکرد هدف را تغییر دهد استفاده می‌گردد. داروهای جدید ممکن است از غربالگری صدها ترکیب علیه بیماری‌های مدل در حیوانات به دست آیند. در مقابل، بسیاری داروها نتیجه‌ی تغییر شیمیایی ساده‌ی خصوصیات فارماکوکینتیک داروی نمونه اصلی هستند.

ایمنی و اثربخشی

از آنجا که جامعه انتظار دارد داروهای تجویزی ایمن و اثربخش باشند، دولت تولید و بازاریابی داروهای جدید را تنظیم می‌کند مقررات حاضر در ایالات متحده نیازمند شواهد ایمنی نسبی (حاصل از آزمایش سمیت حاد و تحت حاد در حیوانات) و عملکرد زمانی احتمالی (حاصل از نمای فارماکولوژیک در حیوانات) قبل از آزمایش انسانی است. برخی اطلاعات درباره‌ی فارماکوکینتیک یک ترکیب نیز قبل از شروع ارزیابی بالینی، مورد نیاز است. نتایج تست سمیت مزمن به طور کل مورد نیاز نیست اما باید قبل از شروع مطالعات انسانی تحت اقدام باشد. تولید یک داروی جدید و مسیر آن از سطوح مختلف تست و تنظیم در شکل ۵-۱ نشان داده شده است. هزینه‌ی تولید داروی جدید شامل مولکولهای بی‌فایده و شروع اشتباه، اغلب بیش از ۵۰۰ میلیون دلار است.

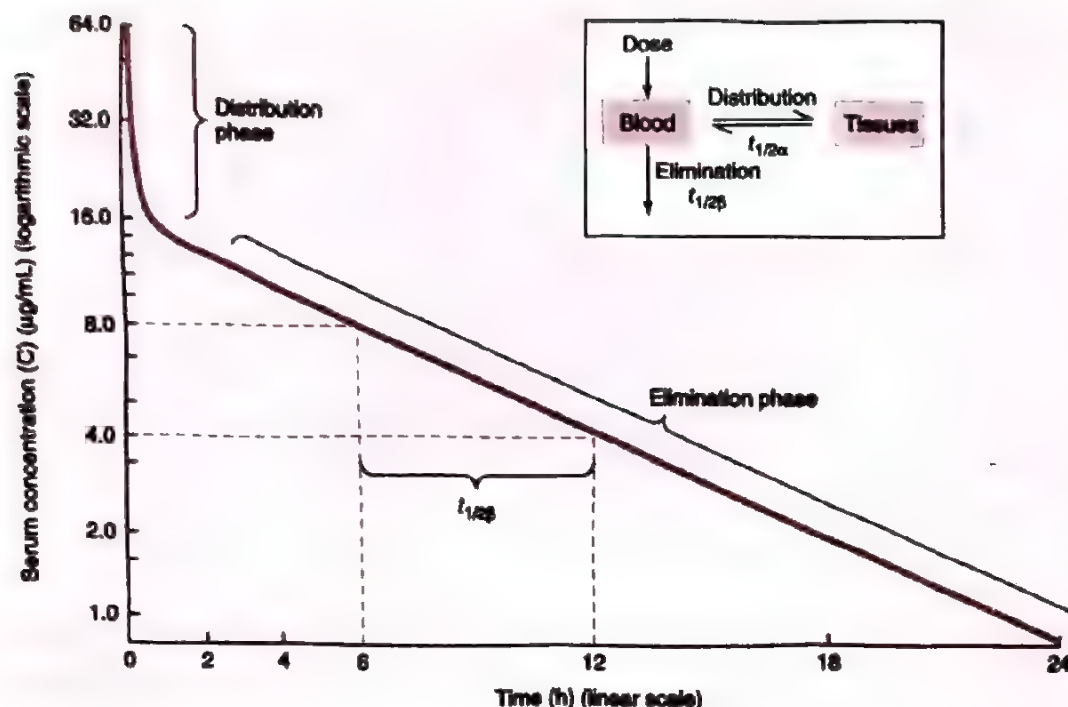
اولیه توزیع و متعاقباً یک مرحله آهسته‌تر حذف دارند. از دیدگاه ریاضی، این رفتار را می‌توان به وسیله یک "مدل دو فضایی" نشان داد (شکل ۴-۱). توجه کنید که هر مرحله، نیمه‌عمر مشخصی دارد: $t_{1/2\alpha}$ برای مرحله نخست و $t_{1/2\beta}$ برای مرحله دوم. همچنین توجه کنید که اگر غلظت بر روی یک محور لگاریتمی رسم شود، مرحله حذف برای دارویی که از درجه اول تبعیت می‌کند، به شکل یک خط راست می‌باشد.

ب) سایر مدل‌های توزیع

برخی داروها به نحوی رفتار می‌کنند که گویی فقط در یک فضا توزیع می‌شوند (یعنی انگار توزیع آنها فقط محدود به فضای عروقی است). توزیع سایر داروها پیچیده‌تر است و بیش از دو فضا برای بازسازی دقیق مدل ریاضی توزیع آنها لازم می‌باشد.

■ تنظیم و تولید دارو

فروش و مصرف داروها در تقریباً تمامی کشورها توسط آژانس‌های دولتی تنظیم می‌گردد. در ایالات متحده، مقررات توسط انجمن غذا و دارو ایجاد می‌شود (FDA). داروهای جدید در آزمایشگاه‌های آکادمیک یا صنعتی ایجاد می‌شوند. قبل از اینکه یک داروی جدید بتواند برای مصرف درمانی معمول در انسان‌ها تأیید شود، یک سری مطالعات حیوانی و تجربی انسانی (مطالعات بالینی) باید انجام شود. برخی حاصل شناسایی هدف جدید برای یک بیماری هستند.



شکل ۴-۱. نمودار زمان-غلظت سرمی پس از تجویز یک دارو به صورت بولوس داخل وریدی. این دارو از کینتیک درجه اول پیروی می‌کند و به نظر دو کمپارتمان را در برمی‌گیرد. قسمت محنی اولیه داده‌ها نشان‌دهنده‌ی فاز توزیع است که داروی بین کمپارتمان خون و بافت به تعادل می‌رسد. قسمت خطی نمودار حذف دارو را نشان می‌دهد. نیمه عمر حذف ($t_{1/2}$) می‌تواند همان طور که در شکل نشان داده شده با اندازه‌گیری زمان بین دو نقطه غلظت پلاسمایی که تفاوت دو برابری دارند، در فاز حذف مشخص گردد.

تست حیوانی

در حداقل ۲ گونه است (مثلاً یک جونده و یک غیرجونده).

ب) سمیت مزمن و تحت حاد

سمیت تحت حاد و مزمن برای اکثر داروها موردنیاز است، به ویژه آنهایی که برای مصرف مزمن موردنظر هستند. آزمایشات معمولاً برای ۲-۴ هفته (تحت حاد) و ۶-۲۴ ماه (مزمن) در حداقل دو گونه انجام می‌شوند.

انواع تست‌های حیوانی

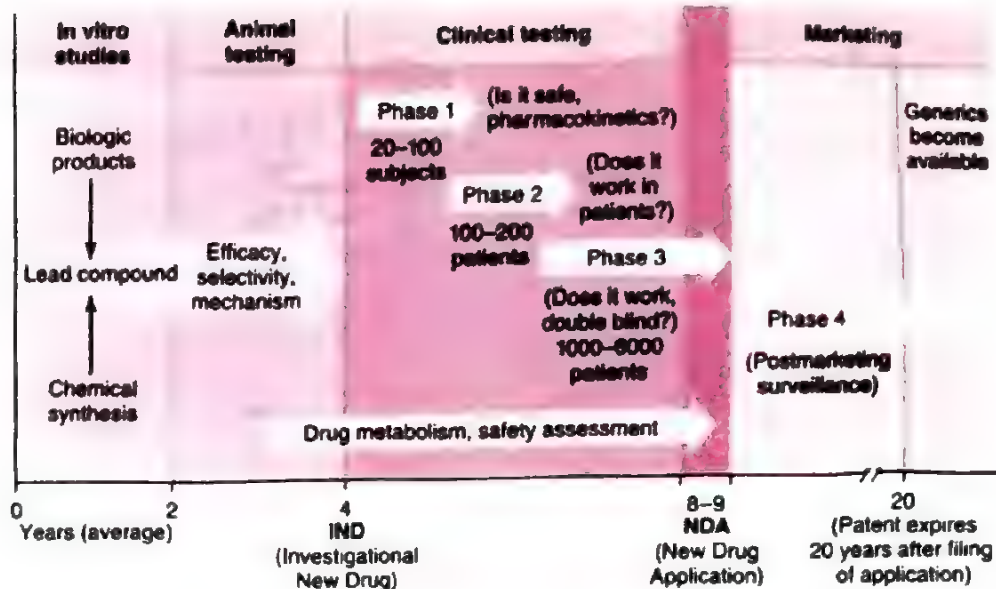
الف) پروفایل فارماکولوژیک

پروفایل فارماکولوژیک یک توصیف است از تمام اثرات فارماکولوژیک یک دارو (مانند اثر روی عملکرد قلبی عروقی، فعالیت گوارشی، عملکرد تنفسی، کبدی و کلیوی، عملکرد اندوکراین، CNS). هر دو داده‌های پاسخ-دوز کمی و درجه‌بندی شده جمع‌آوری شدند.

آزمایش حیوانی یک داروی ویژه که قبل از مطالعات حیوانی لازم است شروع شود، یک عملکرد از مصرف توصیه شده‌ی آن و ضرورت کاربرد آن است. بنابراین یک داروی که برای مصرف موضعی معمول توصیه شده به آزمایشات گسترده‌ی کمتری نسبت به آن که برای تجویز سیستمیک مزمن طراحی شده دارد. به علت نیاز ضروری، داروهای ضد سرطان و ضد HIV به شواهد کمتری از ایمنی نسبت به داروهای مورد استفاده در بیماری‌های کم‌خطرتر، دارند. داروهایی که نیاز ضروری به آنها وجود دارد اغلب در یک برنامه تسریع‌شده بررسی و تأیید می‌شوند.

الف) سمیت حاد

مطالعات سمیت حاد برای تمام داروهای جدید لازم هستند. این مطالعات شامل تجویز دوز افزایشی دارو تا سطح کشنده



شکل ۵-۱. روند تولید و تست مورد نیاز برای آوردن یک دارو به بازار در ایالات متحده. برخی ملزومات ممکن است برای داروهای مصرفی در بیماری‌های تهدیدکننده‌ی حیات متفاوت باشد.

ب) سمیت تولیدمثلی (باروری)

تست سمیت باروری عبارت است از مطالعه اثرات باروری داروی مورد نظر و سمیت موتاژنی و تراژوژنی آن. PDA از یک شاخص توصیفی ۵ سطحی برای خلاصه کردن اطلاعات مربوط به ایمنی داروها در حاملگی استفاده کرده است (جدول ۳-۱). تراژوژن به صورت القای نقایص رشدی در بافت‌های سوماتیک جنین تعریف می‌شود (مانند مواجهه جنین با عفونت، پرتوتابی یا مواد شیمیایی). تراژوژن با درمان حیوانات ماده باردار (حداقل ۲ گونه) در زمانهای منتخب در اوایل بارداری که ارگانوژن اتفاق می‌افتد و ارزیابی بعدی جنین یا نوزاد برای اختلال تولد، مطالعه می‌گردد. مثالهایی از داروهایی که اثر شناخته شده تراژوژنی دارند عبارتند از: تالیدومید، ایزوترتینوین، اسید والپروئیک، اتانول، گلوکوکورتیکوئیدها، وارفارین، لیتیوم و آندروژن‌ها. موتاژن عبارت است از القای تغییرات در ماده ژنتیکی حیوانات در هر سن و بنابراین القای اختلالات ارثی. تست آمس (Ames test)، تست استاندارد آزمایشگاهی برای موتاژن، از یک گونه‌ی مخصوص باکتری سالمونلا استفاده می‌کند که وابسته به مواد تغذیه‌ای ویژه در محیط کشت است. نبود این وابستگی در نتیجه مواجهه با داروی آزمایشی، یک جهش را نشان می‌دهد. بسیاری از کارسینوژن‌ها (مانند آفلاتوکسین،

داروهای شیمی‌درمانی سرطان و دیگر داروهایی که به DNA متصل می‌شوند) دارای اثرات موتاژنی هستند و تست آمس مثبت دارند. تست کشنده غالب (dominant lethal test) یک تست موتاژن است که در بدن موش انجام می‌گردد. حیوانات نر قبل از جفت‌گیری با ماده‌ی مورد آزمایش مواجهه پیدا می‌کنند. اختلالات در نتایج جفت‌گیری بعدی (مانند از دست رفتن رویان، جنین دفورمه) یک جهش در سلول‌های زایای نر را نشان می‌دهد.

ج) کارسینوژن

کارسینوژن القای خصوصیات بدخیمی در سلول‌هاست. مطالعه کارسینوژن سخت و گران است و تست آمس اغلب برای غربالگری استفاده می‌شود زیرا بین موتاژن در تست آمس و کارسینوژن در برخی تست‌های حیوانی، همخوانی زیادی وجود دارد. داروهای دارای اثر کارسینوژنی شناخته شده عبارتند از: تار ذغال سنگ، آفلاتوکسین، دی‌متیل‌نیتروزآمین و نیتروزآمین‌های دیگر، اورتان، کلریدوینیل و هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای موجود در تدخين تنباکو (مانند بنزوپیرن) و دیگر محصولات تنباکو.

پیش‌بالینی و شامل درخواست تأیید عرضه عمومی داروی جدید برای استفاده نسخه‌ای می‌گردد. فاز چهارم مطالعه (فاز نظارت) تأیید NDA را پیگیری می‌کند در وضعیت‌های کشنده، ممکن است FDA قبل از تکمیل فاز ۲ و ۳ اجازه درمان کاملاً نظارت یافته را بدهد.

الف) فاز ۱

فاز ۱ مطالعه شامل ارزیابی دقیق رابطه دوز - پاسخ و فارماکوکینتیک داروی جدید در یک تعداد اندک داوطلب سالم انسانی (مانند ۱۰۰-۲۰۰) می‌شود. یک استثنا مطالعه فاز ۱ در داروهای شیمی‌درمانی سرطان و دیگر داروهای شدیداً سمی است. این موارد با تجویز داروها به بیماران داوطلب با بیماری‌های هدف انجام می‌شود. در فاز ۱، اثرات حاد دارو در طیف گسترده‌ای از دوزها بستری می‌شود که با مقداری که اثر قابل تشخیص ندارد شروع می‌شود و به مقداری می‌رسد که یک پاسخ فیزیولوژیک ایجاد کند یا اثر سمی بسیار کم.

ب) فاز ۲

فاز ۲ دربرگیرنده‌ی ارزیابی یک دارو در تعداد متوسط بیمار (Sick) (مانند ۲۰۰-۱۰۰۰) دارای بیماری هدف است. یک دارونما یا داروی کنترل مثبت در یک طرح یک سوکور یا دو سوکور وارد می‌شود. مطالعه تحت شرایط بسیار دقیق و نظارت شده انجام می‌شود و بیماران اغلب در یک بخش تحقیقاتی بیمارستان پایش می‌گردند هدف تشخیص این است که آیا دارو اثربخشی مطلوب (یعنی ایجاد پاسخ درمانی کافی) را در دوزی که به بیمار تحمل می‌کند دارد یا خیر. داده‌های جزئی براساس فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو در این جمعیت بیمار جمع‌آوری می‌شوند.

پ) فاز ۳

فاز ۳ معمولاً بیماران بسیار (مثلاً ۶۰۰۰-۱۰۰۰۰ یا بیشتر، در بسیاری مراکز) پزشکان زیادی را در بر می‌گیرد که در جهت استفاده نهایی دارو از آن استفاده می‌کنند (مثلاً به صورت سرپایی)، چنین مطالعاتی شامل دارونما و کنترل‌های مثبت

جدول ۱-۳. تقسیم‌بندی FDA از ایمنی داروها در حاملگی

رده	توصیف
A	مطالعات کنترل شده در خانم‌ها خطری را برای جنین در سه ماهه اول نشان نداده است (و شواهدی از خطر در سه ماهه‌های بعد هم وجود ندارد) و به نظر احتمال خطر جنین بعید است.
B	یا مطالعات تولیدمثلی حیوانی خطر جنینی را نشان نداده اما مطالعات کنترل شده در خانم‌های حامله انجام نشده است یا مطالعات حیوانی خطر جنینی را نشان داده است (به جز کاهش باروری) ولی در مطالعات کنترل شده در زنان در سه ماهه اول تأیید نشده است (و شواهدی از خطر در سه ماهه بعد وجود ندارد)
C	یا مطالعات در حیوانات اثرات سوء بر جنین را نشان داده (تراژون یا امبریون یا غیره) و مطالعات در زنان وجود ندارد. یا مطالعات در حیوانات و زنان در دسترس نیست. دارو باید تنها زمانی که سود آن بر خطر آن بر جنین غلبه دارد داده شود.
D	شواهد مثبت از خطر جنین انسانی وجود دارد اما مزیت مصرف در خانم‌های حامله ممکن است علی‌رغم خطر قابل قبول باشد (مثلاً اگر دارو در یک وضعیت تهدید کننده حیات یا برای یک بیماری مهم مورد نیاز باشد که داروهای ایمن‌تر قابل استفاده یا مؤثر نباشند).
X	مطالعات در حیوانات و انسان اختلالات جنینی را نشان داده و یا شواهد خطر جنین بر اساس تجربه انسانی وجود دارد یا هر دو، و خطر مصرف دارو در خانم‌های باردار واضحاً بر هر مزیت احتمالی غالب است. دارو در خانم‌هایی که حامله هستند یا ممکن است حامله شوند ممنوع است.

مطالعات بالینی

آزمایش انسانی داروهای جدید در ایالات متحده نیازمند تأیید توسط کمیته‌های موسسه‌ای که ناظر جنبه‌های اخلاقی (رضایت آگاهانه، ایمنی بیمار) و علمی (طرح مطالعه، قدرت آماری) تست‌های پیشنهادی هستند می‌باشد. این تست هم‌چنین نیازمند تأیید قبلی توسط FDA برای یک IND^۱ است که توسط سازمانده به FDA معرفی می‌گردد (شکل ۱-۵). IND شامل تمام داده‌های اصلی‌ای که تا زمان معرفی جمع‌آوری شده و جزئیات طرح مطالعه بالینی می‌شود. روند تست بالینی اصلی معمولاً به سه فاز تقسیم می‌شود که برای فراهم کردن اطلاعات برای یک NDA^۲ انجام می‌شود. NDA عبارت است از تمام نتایج تست‌های بالینی و

1- IND: Investigational New Drug Exemption application

2- NDA New Drug Application

جدول ۴-۱. قوانین منتخب مربوط به داروها در ایالات متحده

قانون	هدف و اثر
عملکرد خالص دارو و غذا سال ۱۹۰۶ (Pure food and Drug Act of 1906) Harrison Narcotics Act OF 1914	اجتناب از تضعیف و ترقیق دارو و غذا (اما نیاز برای ایمنی یا اثر بخشی نیست)
Food, Drug and Cosmetics Act of 1938 (غذا، دارو و مواد آرایشی)	قوانین مصوب برای استفاده از اپیوم، اپیوئیدها و کوکائین (ماری جوانا) در سال ۱۹۳۷ اضافه شد
Kefauver-Harris Amendment (1962) Dietary Supplement and Health Education Act (1994)	لازم است که داروهای جدید برای ایمنی و خلوص تست شوند.
	لازم است اثر بخشی و نیز ایمنی داروهای جدید تأیید شود.
	بهبود قانون دارو، غذا و مواد آرایشی سال ۱۹۳۸ برای تثبیت استانداردهایی برای مکمل‌های خوراکی و اجتناب FDA از کاربرد استانداردهای اثر بخشی و ایمنی دارو در مواد مکمل.

داروهای ژنریک و امتیاز دارو

درخواست امتیاز دارو معمولاً در حوالی زمان ورود داروی جدید به تست حیوانی داده می‌شود (شکل ۵-۱). در ایالات متحده، تأیید امتیاز (patent) و تکمیل تأیید NDA به سازنده اصلی اجازه می‌دهد که دارو را بدون رقابت با سایر سازنده‌ها برای مدت ۱۴-۱۰ سال از تاریخ تأیید NDA وارد بازار کند. پس از انقضای تاریخ، هر کمپانی‌ای ممکن است به FDA درخواست مجوز برای عرضه به بازار نوع ژنریک همان دارو را بکند (در صورتی که نشان بدهد که مولکول داروی ژنریک معادل بیولوژیک محصول اصلی است یعنی نیازهای اصلی از نظر محتوای دارو، خلوص و دسترسی زیستی را دارد).

قانون دارو

بسیاری قوانین دارویی در ایالات متحده در طی قرن بیستم وضع شده‌اند. به جدول ۴-۱ برای لیست بخشی از این قوانین مراجعه کنید.

داروهای Orphan^۱

داروی orphan یک دارو برای بیماری نادر است (بیماری‌ای که در ایالات متحده کمتر از ۲۰۰۰۰۰ نفر را مبتلا کرده

در یک طرح متقاطع دوسوکور می‌شود. اهداف، آگاهی بیشتر (تحت شرایط مصرف بالینی موردنظر) از طیف اثرات مفید داروی جدید، مقایسه آن با دارونما (کنترل منفی) و درمان قدیمی‌تر (کنترل مثبت) و یافتن سمیت‌هایی است که به قدری ناشایعند که در مطالعات فاز ۲ تشخیص داده نشده‌اند. تعداد بسیار زیاد داده‌ها جمع‌آوری می‌شود و این مطالعات معمولاً بسیار گران هستند.

متأسفانه تعداد اندکی از مطالعات فاز ۳ استاندارد مراقبتی کنونی را به عنوان کنترل مثبت دارا هستند. اگر یک دارو فاز ۳ را با موفقیت تکمیل نماید، یک NDA به FDA معرفی می‌شود. اگر NDA تأیید شد دارو می‌تواند وارد بازار شود و فاز ۴ شروع می‌شود.

ت) فاز ۴

فاز ۴، فاز نظارت ارزیابی پس از عرضه در بازار است که در آن امید می‌رود که سمیت‌هایی که بسیار به ندرت اتفاق می‌افتند تشخیص داده شوند و در زمان به موقع (و زود) گزارش شوند تا از فجایع درمانی مازور جلوگیری شود. سازندگان لازم است در فواصل منظم FDA را از تمام واکنش‌های دارویی ناخواسته مطلع کنند. برخلاف فاز نخست، برای فاز ۴ توسط FDA در گذشته مقررات سخت اعمال نشده است. از آنجا که سمیت غیر قابل قبول بسیاری از داروها تنها پس از عرضه به بازار مشخص شده است، و تمایل به نظارت مؤثر، آگاهانه و رضایت‌مدارانه‌تر فاز ۴ مدنظر است.

۱. داروی orphan دارویی است بازاریابی و تولید نمی‌شود زیرا بسیار استفاده محدودی دارد که باعث عدم سوددهی آن می‌شود.

مختصری قرمز است اما از گوش درد شکایتی ندارد. فشارخون ۱۵۰/۷۰ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب ۱۰۰b/min و دمای بدن ۳۷/۸ (۱۰۰/۱°F) است. آمپی‌سیلین یک اسید آلی ضعیف با pK_a برابر با ۲/۵ می‌باشد. چند درصد از یک دوز تجویز شده به شکل محلول در چربی در دوازدهه با pH برابر با ۴/۵ وجود خواهد داشت؟

الف) در حدود ۱٪

ب) در حدود ۱۰٪

ج) در حدود ۵۰٪

د) در حدود ۹۰٪

ه) در حدود ۹۹٪

۴. آمپی‌سیلین از طریق کینتیک درجه اول از بدن حذف می‌شود. کدام یک از عبارات زیر فرایندی را که غلظت پلاسمایی دارو با کینتیک درجه اول در اثر آن تقلیل می‌یابد توصیف می‌کند؟

الف) فقط یک مسیر متابولیک برای حذف دارو وجود دارد.
ب) صرفنظر از غلظت پلاسمایی، نیمه عمر آن ثابت است.

ج) در پی تجویز خوراکی، این دارو به شدت در کبد متابولیزه می‌شود و فراهمی‌زیستی پایینی دارد.

د) سرعت حذف در هر مقطع زمانی، با سرعت تجویز دارو متناسب است.

ه) این دارو فقط در یک فضای خارج از سیستم عروقی توزیع می‌شود.

۵. فارماکوکینتیک یک داروی جدید، تحت مطالعه در فاز I مطالعه بالینی است. کدام عبارت در مورد توزیع داروها به بافت اختصاصی درست‌ترین است؟

الف) توزیع به یک ارگان مستقل از جریان خون است.

ب) توزیع مستقل از حلالیت دارو در آن بافت است.

ج) توزیع به یک بافت وابسته به گرادیان غلظت غیر متصل دارو بین خون و بافت است.

د) توزیع برای داروهایی که قویاً به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند افزایش می‌یابد.

ه) توزیع، هیچ اثری بر نیمه عمر دارو ندارد.

۶. روند فارماکوکینتیک یا ویژگی فارماکوکینتیک که حذف اتانول و دوز بالای فنی‌توئین و آسپیرین را از حذف بیشتر

است). مطالعه‌ی این داروها درست انجام نشده است زیرا سود حاصل از فروش یک داروی مثر برای یک بیماری غیرشایع ممکن است هزینه‌ی تولید آن را نپردازد. در ایالات متحده قوانین حاضر برای تشویق به تولید داروهای orphan انگیزه‌هایی مانند رهایی از مالیات و دیگر امتیازات را قرار می‌دهند.

سوالات

۱. یک بچه ۳ ساله به علت بلع مقدار زیادی تولبوتامید که یک داروی ضد دیابت است به اورژانس آورده شده است. تولبوتامید یک اسید ضعیف با pK_a برابر با ۵/۳ می‌باشد. این دارو قادر است به اکثر بافت‌ها از جمله مغز داخل شود. در معاینه جسمانی سرعت ضربان قلب ۱۰۰ در دقیقه، فشارخون ۹۰/۵۰ میلی‌متر جیوه، و سرعت تنفس ۲۰ در دقیقه می‌باشد. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مصرف بیش از حد تولبوتامید در این مورد صحیح‌تر است؟

الف) دفع ادراری با تجویز NH_4Cl که یک ماده اسیدی‌کننده است تسریع می‌گردد.

ب) دفع ادراری با تجویز $NaHCO_3$ که یک ماده قلیایی‌کننده است تسریع می‌گردد.

ج) مقدار کمتری از دارو در pH خون نسبت به pH معده یونیزه می‌شود.

د) جذب دارو از معده نسبت به روده باریک کندتر می‌باشد.

ه) دیالیز خونی تنها درمان مؤثر است.

۲. سم بوتولینوم یک مولکول پروتئینی درشت است. اثر آن روی انتقال کولینرژیک وابسته به اثر داخل سلولی آن در درون پایانه عصبی است. کدام یک از فرایندهای ذکر شده برای نفوذ مولکول‌های پروتئینی بسیار بزرگ به درون سلول‌ها مناسب‌تر است؟

الف) انتشار آبی

ب) اندوسیتوز

ج) اثر گذر اول (first-passeffect)

د) انتشار در چربی

ه) حمل توسط ناقل اختصاصی

۳. یک کودک ۱۲ ساله دچار فارنژیت باکتریایی بوده و قرار است آنتی‌بیوتیک خوراکی دریافت کند. بیمار از درد هنگام بلع و گلودرد شکایت دارد. غشاهای تیمپان دوطرفه

داروهای دیگر متمایز می‌کند چه نام دارد؟

الف) توزیع

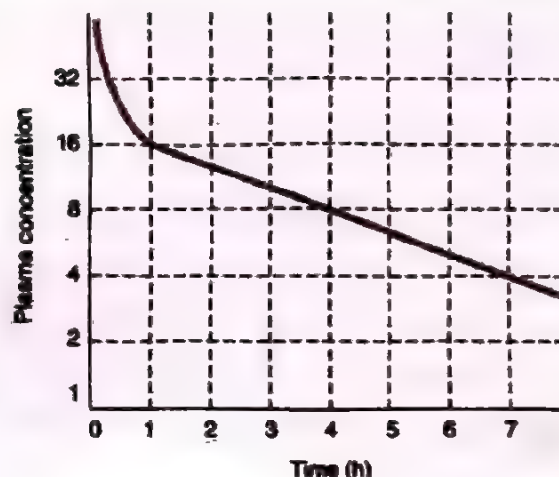
ب) دفع Excretion

ج) اثرگذاری

د) حذف First-order

ه) حذف Zero-order

۷. یک داروی جدید به صورت داخل وریدی تجویز شده و به مدت چندین ساعت سطوح پلاسمایی آن اندازه‌گیری شده است. نموداری به شکل زیر به دست آمده که در آن سطوح پلاسمایی در محور عمودی به صورت لگاریتمی و زمان در محور افقی ترسیم شده‌اند. نتیجه‌گیری شده که دارو از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کند. بهترین تخمین نیمه عمر از این نمودار چیست؟



الف) ۰/۵ ساعت

ب) ۱ ساعت

ج) ۳ ساعت

د) ۴ ساعت

ه) ۷ ساعت

۸. یک کمپانی بزرگ دارویی آزمون گسترده حیوانی را روی یک دارو برای درمان سرطان پروستات پیشرفته انجام داده است. مدیر تحقیق و توسعه پیشنهاد داد که کمپانی اکنوک یک IND را برای شروع مطالعه بالینی ثبت کند. کدامیک از عبارات زیر با توجه به مطالعه بالینی داروی جدید درست‌ترین است؟

الف) فاز ۱ شامل مطالعه تعداد اندک داوطلب نرمال توسط فارماکولوژیست‌های بالینی خبره است.

ب) فاز ۲ شامل استفاده از داروی جدید در بیماران با تعداد زیاد (۵۰۰-۱۰۰۰) است که دارای بیماری هستند تا تحت شرایط استفاده مناسب از دارو (مانند بیماران سرپایی) درمان شوند.

ج) مطالعات سمیت حیوانی مزمن باید کامل باشد و در IND گزارش شود.

د) فاز ۴ شامل مطالعات دقیق اثرات توکسیک است که در فاز ۳ مشخص شده‌اند.

ه) فاز ۲ نیازمند استفاده از کنترل مثبت (یک داروی موثر شناخته شده) و یک دارونما است.

۹. کدامیک از عبارات زیر درباره‌ی آزمون حیوانی داروهای جدید صحیح‌تر است؟

الف) حداقل سه سال ادامه یابد تا سمیت‌های تاخیری مشخص شود.

ب) به حداقل یک گونه پستانداران نیاز دارد (مانند rhesus monkey)

ج) نیاز به ثبت اسلایدهای بافتی و نمونه‌های بافتی برای FDA جهت ارزیابی توسط دانشمندان دولتی دارد.

د) پیش‌بینی‌پذیری خوب برای واکنش‌های آلرژیک داشته باشد.

ه) ممکن است در موارد داروهای خیلی سمی‌تر مورد استفاده در سرطان خلاصه شود.

۱۰. تست Dominant-lethal شامل درمان حیوان بالغ مذکر با دارو قبل از جفت‌گیری است. مونث باردار سپس جهت اختلالات و مرگ جنینی ارزیابی شد. بنابراین dominant-lethal عبارت است از:

الف) تراژونیستی

ب) موتاژنیستی

ج) کارسینوژنیستی

د) قابلیت حیات اسپرم

۱۱. کدام یک احتمالاً در فاز ۳ مطالعه بالینی داروی ضد درد جدید برای درد اندک قرار نمی‌گیرد؟

الف) یک کنترل منفی (دارونما)

ب) یک کنترل مثبت (درمان ضد درد استاندارد کنونی)

ج) پروتکل دوسوکور (که در آن نه بیمار و نه ناظرین بیمار نمی‌دانند کدام دارو فعال است)

د) یک گروه ۵۰۰-۱۰۰۰ بیمار با وضعیت بالینی نیازمند

(هندرسن - هاسلباخ) در امتحانات زیاد داده می‌شوند با توجه به این که جذب شامل نفوذ از غشاهای لیپیدی است (حداقل به صورت نظری)، با کاهش حلالیت یک دارو در چربی، می‌توان جذب از روده و بازجذب از توبول‌های کلیوی را کاهش داد و به درمان مسمومیت کمک کرد. یونیزاسیون، مولکول‌های آب را جذب می‌کند و حلالیت در چربی را کاهش می‌دهد. تولبوتامید یک اسید ضعیف است؛ که به معنی کمتر یونیزه بدن در زمان پروتون‌دار شدن یعنی در PH اسیدی، گزینهٔ "ج" می‌گوید که دارو در $pH=7/4$ نسبت به $pH=2$ کمتر یونیزه است و لذا واضحاً غلط می‌باشد. گزینهٔ "د" می‌گوید که شکل یونیزهٔ دارو بهتر جذب می‌شود و لذا غلط است. گزینه‌های "الف" و "ب" متضاد یکدیگر هستند، زیرا NH_4Cl یک نمک اسیدی‌کننده و بیکربنات سدیم یک نمکقلیایی‌کننده است. از نظر مهارت تست‌زنی، اغلب باید با پاسخ‌های متضاد برخورد محتاطانه‌تری داشت و در این سؤال ما را به جهتی هدایتی می‌کند که پاسخ «ه» را که نکته‌ای انحرافی است کنار بگذاریم. با توجه به این که محیط قلیایی، یونیزاسیون یک اسید ضعیف را افزایش می‌دهد، باید به بیمار بیکربنات بدهیم. پاسخ گزینهٔ "ب" است. توجه داشته باشید که درمان بالینی مسمومیت شامل بسیاری ملاحظات دیگر غیر از به دام انداختن دارو در ادرار است؛ ممکن است دستکاری pH ادرار به علل دیگری ممنوعیت داشته باشد.

۲. اندوسیتوز، مکانیسم مهمی برای عبور دادن مولکولهای بسیار درشت از غشاها است. انتشار آبی در انتقال از ورای سد لیپیدی غشاهای سلولی دخالتی ندارد. انتشار در چربی و انتقال توسط ناقل اختصاصی برای حمل مولکولهای کوچکتر رواج دارند. اثرگذر اول، هیچ ارتباطی با مکانیسمهای نفوذ ندارد؛ بلکه مکانیسمی برای متابولیسم دارو و ترشح قبل از جذب به گردش خون سیستمیک است. پاسخ صحیح گزینهٔ "ب" است.

۳. پرسش‌های امتحان USMLE غالباً توصیف بالینی مفصلی را شامل می‌شوند. فرد غالباً باید با مرور فهرست پاسخ‌ها، داده‌های بالینی مربوط را در پرسش بیابد؛ به ضمیمه IV مراجعه کنید. در این پرسش، بطور واضح بر اصول فارماکوکینتیک تأکید شده است. آمپسیلین یک

ضد درد

ه) ثبت قبلی NDA (کاربرد داروی جدید) به FDA
۱۲. کدامیک از عبارات زیر درباره آزمون ترکیبات جدید برای استفاده درمانی بالقوه در درمان پرفشاری خون درست‌ترین است؟

الف) تست‌های حیوانی نمی‌تواند برای پیش‌بینی نوع سمیت بالینی که ممکن است رخ دهد به کار رود زیرا همخوانی با سمیت انسانی ندارد.

ب) مطالعات انسانی در افراد نرمال قبل از اینکه دارو در افراد با پرفشاری خون به کار رود، انجام خواهد شد.
ج) درجه خطر باید در حداقل ۳ گونه حیوانی شامل یک پستاندار اولیه بررسی شود.

د) اندکس درمانی حیوانی باید قبل از مطالعه دارو در انسان‌ها شناخته شود.

۱۳. تست Ames اغلب قبل از شروع مطالعه بالینی انجام می‌شود. تست Ames روشی است که چه چیزی را مشخص می‌کند؟

الف) کارسینوژن در پستانداران اولیه (Primate)

ب) کارسینوژن در جوندگان

ج) موتاژن در باکتری‌ها

د) تراژوژن در هر یک از گونه‌های پستانداران

ه) تراژوژن در پستانداران اولیه

۱۴. کدامیک از عبارات زیر درباره تولید داروی جدید درست‌تر است؟

الف) داروهایی که آزمون مثبت برای تراژوژنی، موتاژنی یا کارسینوژنی دارند می‌توانند در انسانها تست شوند.

ب) مکمل‌های غذایی و گیاهی (botanical) قوانین FDA مشابه داروهای معمول دارند.

ج) تمام داروهای جدید باید در حداقل یک رده پستاندار اولیه قبل از ثبت NDA مطالعه شوند.

د) داروهای اورفان داروهایی هستند که دیگر توسط سازنده اصلی تولید نمی‌شوند.

ه) فاز ۴ (نظارت) سخت‌گیرانه‌ترین فاز مطالعه دارویی بالینی است.

پاسخ‌ها

۱. پرسش‌های مربوط به دستکاری‌های اسید-باز

حال، آنها کامل نشدند و در IND گزارش نشدند. فاز ۴، فاز نظارت عمومی است که به دنبال عرضه تجاری داروی جدید می‌آید و بر اثرات خاص متمرکز نیست. دارونماها و کنترل مثبت در هر یک از فازهای مطالعات بالینی نیاز اصلی نیستند با این حال در فاز ۲ و ۳، اغلب از دارونما استفاده میشود. پاسخ گزینه «الف» است.

۹. داروهایی که برای استفاده کوتاه‌مدت استفاده میشوند به آزمون بالینی بلندمدت نیاز ندارند. برای برخی داروها هیچ راسته اولیه‌ای به کار نمی‌رود. برای دیگر داروها تنها یک گونه استفاده می‌شود. داده‌های آزمون‌ها، نه فقط خود شواهد، باید در FDA ثبت شوند. پیش‌بینی آلرژی دارویی انسانی از آزمون حیوانی مفید است اما قطعی نیست (پاسخ ۱۲ را ببینید). پاسخ گزینه «ه» است.

۱۰. توصیف آزمون مشخص می‌کند که یک تغییر کروموزومی (از پدر به جنین رسیده)، سمیت تشخیص داده شده است. این یک جهش است. پاسخ گزینه «ب» است.

۱۱. چهار گزینه اول (الف تا د) درست هستند. تا تکمیل ۳ فاز نخست مطالعه بالینی نمی‌توان به یک NDA عمل کرد. (NDA باید قبل از مطالعه بالینی به کار برده شود). پاسخ گزینه «ه» است.

۱۲. آزمون‌های حیوانی در یک گونه ویژه، همیشه سمت انسانی را پیش‌بینی نمی‌کند. با این حال، زمانی که این تست‌ها در گونه‌های مختلف انجام شود، جدی‌ترین سمیت که در انسان رخ می‌دهد نیز در حداقل یک گونه حیوانی اتفاق می‌افتد. برطبق قوانین کنونی FDA درجه خطر باید در حداقل ۲ گونه مشخص شود. استفاده از پستانداران اولیه همیشه نیاز نیست. به اندکس درمانی نیاز نمی‌باشد. به جز داروهای شیمی‌درمانی سرطان و ضد ویروس‌های مورد استفاده در AIDS، مطالعه بالینی فاز ۱ در افراد طبیعی انجام می‌شوند. پاسخ گزینه «ب» است.

۱۳. تست Ames در سالمونلا انجام می‌شود و جهش را در DNA باکتریایی تشخیص می‌دهد. از آنجایی که پتانسیل موتاژنی با خطر ایجاد سرطان در بسیاری داروها همراه است یک تست Ames مثبت اغلب برای نشان دادن اینکه دارویی خاص ممکن است کارسینوژن باشد به کار

اسید است، و بنابراین در PH قلیایی یونیزه‌تر و در PH اسیدی کمتر یونیزه است. معادله هندرسون، هاسلباخ پیش‌بینی می‌کند که نسبت از ۵۰/۵۰ در PH معادل با pK_a به $\frac{1}{10}$ (پروتون‌دار شده / پروتون‌دار نشده) در ۱ واحد PH قلیایی‌تر از pK_a و $\frac{1}{10}$ در ۲ واحد PH قلیایی‌تر تغییر می‌کند. برای اسیدها، شکل پروتون‌دار شده، غیر یونیزه و در چربی محلول‌تر است. پاسخ گزینه «الف» است.

۴. گذر اول یعنی سرعت حذف متناسب با غلظت وارد شده در ارگان حذف‌کننده است. نیمه عمر ثابت است. سرعت حذف متناسب با سرعت تجویز، تنها در یک وضعیت ثابت می‌باشد. حذف مستقل از تعداد کمپارتمانی است که دارو در آنها توزیع می‌شود. پاسخ گزینه «ب» است.

۵. این یک سؤال مفهومی واضح از اصول فارماکوکینتیک است. از لیست مشخصات توزیع دارویی داده شده در صفحه ۶ انتخاب گزینه «ج» صحیح است.

۶. ترشح بیشتر داروها از کینتیک First-order پیروی می‌کند (درجه اول). با این حال، اتانول و آسپرین با دوز بالا و فنی‌توئین با دوز بالا از کینتیک درجه صفر، zero-order پیروی می‌کنند که در آن سرعت حذف بدون در نظر گرفتن غلظت خون ثابت است. پاسخ گزینه «ه» است.

۷. داروهایی که از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کنند نیمه عمرهای ثابتی دارند، و هنگامی که لگاریتم غلظت دارو در فضاهای بدن در برابر محور زمان ترسیم شود یک خط مستقیم به دست می‌آید. نیمه عمر به صورت زمانی که مورد نیاز است تا غلظت دارو به ۵۰٪ تقلیل یابد تعریف می‌شود. چنان که در نمودار نشان داده شده غلظت از ۱۶ واحد در ۱ ساعت به ۸ واحد در ۴ ساعت و به ۴ واحد در ۷ ساعت کاهش یافته است؛ در نتیجه نیمه عمر، ۷ منهای ۴ ساعت یا ۳ ساعت است. پاسخ صحیح گزینه «ج» می‌باشد.

۸. به جز داروهای سمی شناخته شده (مانند داروهای شیمی درمانی سرطان)، فاز ۱ در ۲۵ تا ۵۰ داوطلب نرمال انجام شد. فاز ۲ در چند صد بیمار با پایش دقیق انجام شد. نتایج مطالعات سمیت مزمن در حیوانات در NDA لازم و معمولاً در زمان ثبت IND تحت اقدام است. با این

ایالات متحده از آنها استفاده می‌کنند. نظارت فاز ۴ کمترین فاز تنظیم شده مطالعه بالینی است. بسیاری داروها در استفاده بالینی کنونی مثبت برای تراتوژنی، موتاژنی یا کارسینوژنی هستند. این داروها معمولاً برچسب هشدار درباره سمیت‌شان دارند و در موارد تراتوژنی، در حاملگی ممنوع میشوند پاسخ گزینه «الف» است.

می‌رود. با این حال، خود آزمون تنها جهش‌ها را تشخیص می‌دهد پاسخ گزینه «ج» است.

۱۴. مکمل‌های غذایی و گیاهی نسبت به داروهای متعارف کمتر سازماندهی شده‌اند. در هیچ یک از فازهای تست داروی جدید، نیازی به رده اولیه پستانداران نمی‌باشد، با این حال گاهی مفید هستند. داروهای orphan (خنثی) آنهایی هستند که جمعیت بیمار کمتر از ۲۰۰۰۰۰ نفر در

اهداف یادگیری

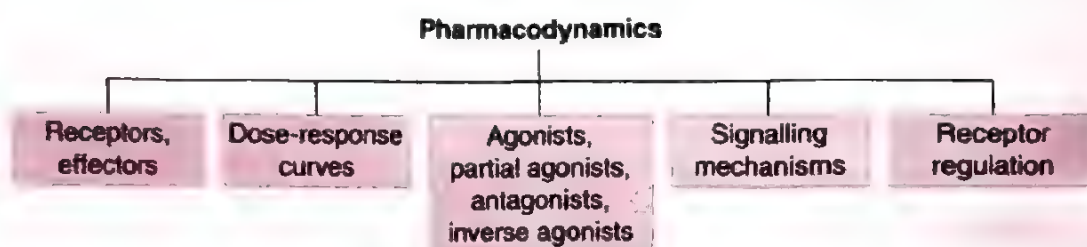
شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- اصطلاح گیرنده و جایگاه گیرنده را تعریف کنید.
- مهارکننده رقابتی را از مهارکننده آلوستریک تمایز دهید.
- قابلیت نفوذ یک اسید یا باز ضعیف را با توجه به pK_a آن و pH محیط و معادله هندرسن-هاسلباخ پیش‌بینی کنید.
- راه‌های شایع تجویز و دفع داروها را نام ببرید.
- نمودار غلظت برحسب زمان را برای داروهای دارای حذف درجه صفر و حذف درجه اول رسم کنید.
- مطالعات بالینی و حیوانی مهم را که در تولید دارو انجام شده توصیف کنید.
- هدف IND و NDA را توصیف کنید.
- کارسینوژنز، موتاژنز و تراتوژنز را تعریف کنید.
- تفاوت بین تنظیمات FDA را برای داروهای معمول و داروهای گیاهی توصیف کنید.

فصل ۱- جدول خلاصه

مفهوم اصلی	شرح
ماهیت داروها	داروها مواد شیمیایی هستند که عملکردهای بدن را تعدیل می‌کنند. داروها ممکن است از یون‌ها، کربوهیدرات، لیپید، یا پروتئین ساخته شده باشند. اندازه آنها می‌تواند به کوچکی لیتیم (وزن مولکولی ۷) یا به بزرگی پروتئین (وزن مولکولی بیش از ۵۰,۰۰۰) باشد.
نفوذ دارو	اکثر داروها در جایی دور از بافت هدف وارد بدن می‌شوند. داروها برای رسیدن به بافت هدف هم باید از مسیرهای لیپیدی و هم از مسیرهای آبی عبور کنند. نقل و انتقال داروها به طریق انتشار آبی، انتشار از چربی، انتقال توسط ناقل‌های اختصاصی، یا به طریق اگزوسیتوز و آندوسیتوز صورت می‌گیرد.
سرعت انتشار	انتشار آبی و انتشار در چربی با قانون Fick قابل پیش‌بینی هستند و نسبت مستقیم با شیب غلظت، مساحت، و ضریب نفوذپذیری و نسبت معکوس با طول یا ضخامت مسیر انتشار دارند.
به دام افتادن دارو	چون ضریب نفوذپذیری اسیدها یا بازهای ضعیف مطابق معادله هندرسن-هاسلباخ با pH تغییر می‌کند بنابراین داروها ممکن است در فضاها سلولی که pH آنها به گونه‌ای است که حلالیت دارو در سدهای [غشایی] احاطه‌کننده آن فضا را کاهش می‌دهد به دام افتند.
راه‌های تجویز دارو	داروها معمولاً با یکی از طرق زیر تجویز می‌شوند: خوراکی، مخاط دهان، زیرزبانی، موضعی، از سطح پوست، داخل وریدی، زیرجلدی، عضلانی، رکتال، یا استنشاقی.
توزیع دارو	داروها پس از جذب بسته به شیب غلظت، جریان خون، حلالیت، و قابلیت اتصال به بافت‌ها در بخش‌های مختلف بدن توزیع می‌شوند.
حذف داروها	داروها در اثر کاهش غلظت یا مقدارشان در بدن، حذف می‌شوند. این وضعیت هنگامی پیش می‌آید که دارو در اثر متابولیسم غیرفعال شده یا از بدن دفع گردد.
کینتیک حذف دارو	حذف داروها ممکن است از درجه صفر (یعنی ثابت و بدون ارتباط به غلظت دارو) یا درجه اول (متناسب با غلظت دارو) باشد.
اثر بخشی و ایمنی دارو	استانداردهای اثر بخشی و ایمنی برای داروها به آهستگی در طی قرن بیستم ایجاد شده و هنوز ناکامل است. به علت نفوذ زیاد سازندگان، این استانداردها هنوز برای مکمل‌های تغذیه‌ای تأیید نشده‌اند و بسیاری به نام داروهای گیاهی خوانده می‌شود.
آزمون دارویی پیش‌بینی بالینی	تمام داروهای جدید تحت آزمون پیش‌بینی گسترده و محیط‌های کشت و فراورده‌های بالنی، فراوریه‌های ارگانی حیوانی ایزوله و حیوانات سالم قرار می‌گیرند. تلاشها برای مشخص کردن طیف کامل اثرات درمانی و سمی انجام می‌شود. شکل ۵-۱ را ببینید.
مطالعات دارویی بالینی	تمام داروهای جدید که برای استفاده در انسان مدنظر قرار می‌گیرند باید تحت یک سری آزمون‌ها در انسان قرار گیرند. این تست‌ها توسط FDA تنظیم می‌شوند و ممکن است بسته به نیاز بالینی و سمیت‌های احتمالی، تسریع شوند یا به تأخیر بیافتند. مطالعات اغلب به ۳ فاز قبل از اجازه برای عرضه تجاری تقسیم می‌شوند. شکل ۵-۱ را ببینید.

فارماکودینامیک با تأثیر داروها بر سیستم‌های بیولوژیک سروکار دارد، در حالی که فارماکوکینتیک (فصل ۳) تأثیر سیستم‌های بیولوژیک بر داروها را بررسی می‌کند. اصول فارماکودینامیک در تمام سیستم‌های بیولوژیک صادق است، از گیرنده‌های کشت داده شده در محیط آزمایشگاه تا افراد مبتلا به بیماری‌های خاص.



گیرنده‌ها

مولکول دارو دارد. تعامل یک دارو با گیرنده خود، حادثه اصلی در آغاز اثر دارو می‌باشد و بسیاری از داروها براساس تمایل اصلی‌شان برای اتصال به گیرنده طبقه‌بندی می‌شوند.

مولکول‌های عمل‌کننده

مولکول‌های عمل‌کننده (effectors)، مولکول‌هایی هستند که تعامل دارو-گیرنده را به تغییر در فعالیت سلولی ترجمه می‌کنند. از بهترین نمونه‌های مولکول‌های عمل‌کننده، آنزیم‌هایی نظیر آدنیلیل سیکلاز است. برخی گیرنده‌ها خود عمل‌کننده هستند، یعنی یک مولکول واحد، علاوه بر جایگاه اتصال به دارو، یک مکانیسم عمل‌کننده هم دارد، مانند عمل‌کننده تیروزین کیناز در گیرنده انسولین، یا کانال سدیم-پتاسیم در گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین.

گیرنده‌ها، مولکول‌های اختصاصی در یک سیستم بیولوژیک هستند که داروها با تعامل با آنها، تغییراتی را در عملکرد سیستم ایجاد می‌کنند. گیرنده‌ها از نظر ویژگی اتصال به لیگاند، باید انتخابی باشند (یعنی به پیغام شیمیایی مناسب، پاسخ دهند و به سایر پیغام‌ها واکنشی نشان ندهند). همچنین گیرنده‌ها در پی اتصال به یک مولکول دارو، باید قابل تغییر باشند (یعنی عملکرد خود را تغییر دهند). گیرنده‌های متعددی در بدن شناسایی، تخلیص^۱، از نظر ویژگی شیمیایی شاخص و، دودمان‌سازی^۲ (تکثیر) شده‌اند. اکثر این گیرنده‌ها پروتئین هستند؛ تعداد کمی از آنها، درشت‌مولکول‌هایی نظیر DNA می‌باشند. برخی محققین آنزیم‌ها را گروهی مجزا به حساب می‌آورند؛ در این کتاب، آنزیم‌هایی که تحت تأثیر داروها قرار می‌گیرند، نیز گیرنده در نظر گرفته می‌شوند. جایگاه گیرنده یا جایگاه شناسایی یک دارو، ناحیه اتصال اختصاصی در درشت‌مولکول گیرنده است که تمایل بسیار زیاد و انتخابی به

1- purified

2- cloned

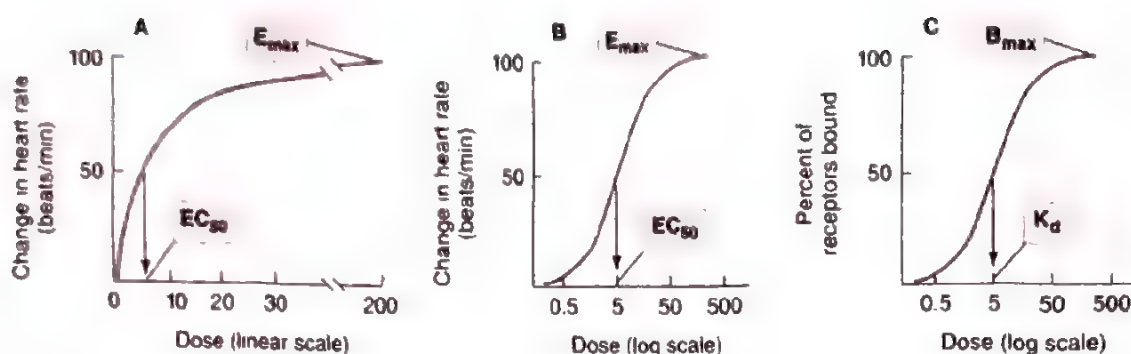
واژه‌های کلیدی

گیرنده	مولکولی که دارو با اتصال به آن، تغییری در عملکرد سیستم بیولوژیک ایجاد می‌کند.
جایگاه یا مولکول اتصال	مولکولی که دارو پس از اتصال به آن، هیچ تغییری در عملکرد ایجاد نمی‌کند.
خنثی	
جایگاه گیرنده	ناحیه اختصاصی یک مولکول گیرنده که دارو به آن متصل می‌شود.
گیرنده‌های یدکی	گیرنده‌هایی هستند که لازم نیست برای ایجاد حداکثر تأثیر یک دارو به دارو متصل شوند؛ یعنی K_d بزرگتر از EC_{50} است.
مولکول عمل‌کننده	جزیی از یک سیستم که پس از فعال شدن توسط یک آگونیست؛ اغلب یک کانال، ناقل یا مولکول آنزیمی ممکن است بخشی از مولکول گیرنده باشد. اثر بیولوژیک را تکمیل می‌کند.
آگونیست	دارویی که پس از اتصال، گیرنده خود را فعال می‌کند.
آنتاگونیست دارویی	دارویی که به گیرنده متصل می‌شود، اما آن را فعال نمی‌کند و مانع از فعال شدن توسط آگونیست می‌شود.
آنتاگونیست رقابتی	یک آنتاگونیست دارویی که با افزایش دوز آگونیست می‌توان بر آن غلبه کرد.
آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر	یک آنتاگونیست دارویی که با افزایش دوز آگونیست نتوان بر اثر آن غلبه کرد.
آنتاگونیست فیزیولوژیک	دارویی که با اتصال به یک گیرنده متفاوت، اثر متضاد داروی دیگر را ایجاد می‌کند.
آنتاگونیست شیمیایی	دارویی که با اتصال به آگونیست (نه با گیرنده)، از ظهور اثر آن جلوگیری می‌کند.
آگونیست / آنتاگونیست	دارویی که بدون تداخل با اتصال طبیعی آگونیست، به مولکول گیرنده متصل می‌شود اما پاسخ آن به آگونیست طبیعی را تغییر می‌دهد.
آلوستریک	دارویی که به گیرنده خود متصل می‌شود، اما دوز کامل آن، تأثیر کمتری (E_{max}) نسبت به آگونیست کامل ایجاد می‌کند.
آگونیست نسبی	دارویی که به گیرنده خود متصل می‌شود، اما دوز کامل آن، تأثیر کمتری (E_{max}) نسبت به آگونیست کامل ایجاد می‌کند.
آگونیست معکوس	دارویی که به وضعیت غیرفعال مولکول گیرنده متصل می‌شود و فعالیت ذاتی آن را کاهش می‌دهد. (به متن نگاه کنید)
منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ	نموداری که افزایش پاسخ را به ازای افزایش دوز یا غلظت یک دارو نشان می‌دهد.
منحنی کثی دوز - پاسخ	نمودار درصدی از یک جمعیت که یک پاسخ معین را به دوز فزاینده یک دارو نشان می‌دهد.
EC_{50} ، ED_{50} ، TD_{50} ، غیره	در منحنی‌های درجه‌بندی شده دوز-پاسخ، غلظت یا دوزی که ۵۰٪ حداکثر پاسخ یا مسمومیت ایجاد می‌کند. در منحنی‌های کثی دوز-پاسخ، غلظت یا دوزی که پاسخ معین را در ۵۰٪ جمعیت ایجاد می‌کند.
K_d	غلظتی از یک دارو که ۵۰٪ گیرنده‌ها را اشغال می‌کند.
کارایی، حداکثر کارایی	حداکثر تأثیر یک دارو که قابل دستیابی باشد (صرف نظر از دوز)، E_{max} .
قدرت	مقدار یا دوز داروی مورد نیاز برای ایجاد اثر خاصی، معمولاً EC_{50} یا ED_{50} .

رابطه دوز - پاسخ درجه‌بندی شده

منحنی سیگموئید (سه‌می) به دست می‌آید که دستکاری‌های ریاضی روی داده‌های دوز - پاسخ را آسان‌تر می‌کند (شکل ۱۸-۲). کارایی^۱ (E_{max}) و توان^۲ (ED_{50} یا EC_{50})، پارامترهایی هستند که از این منحنی‌ها استخراج می‌شوند. هرچه EC_{50} (یا ED_{50}) کمتر باشد، توان

هرگاه پاسخ یک سیستم گیرنده - عمل‌کننده ویژه به غلظت افزایش یافته یک دارو اندازه‌گیری شود، نمودار پاسخ در مقابل غلظت دارو یا دوز دارو، منحنی دوز - پاسخ درجه‌بندی شده نام می‌گیرد (شکل ۱۸-۲). اگر محور افقی را برحسب مقیاس نیمه لگاریتمی غلظت درجه‌بندی کنیم، معمولاً یک



شکل ۱-۲. نمودارهای درجه‌بندی شده دوز - پاسخ و دوز - اتصال (در بافت‌هایی که به صورت خالص تهیه شده‌اند معمولاً غلظت به عنوان عیاری از دوز به کار می‌رود). A. رابطه بین دوز یا غلظت دارو (محور افقی) و اثر دارو (محور عمودی). هرگاه محور دوز خطی باشد، یک منحنی هذلولی (هیپربولیک) به دست می‌آید. B. همان داده‌ها، محور دوز لگاریتمی. دوز یا غلظتی که اثر در آن نصف حداکثر باشد، EC_{50} و حداکثر اثر، E_{max} می‌باشد. C. اگر درصدی از گیرنده‌ها که توسط دارو اشغال شده، نسبت به غلظت دارو ترسیم شود، یک منحنی مشابه به دست می‌آید، و غلظتی که در آن ۵۰٪ گیرنده‌ها اشغال می‌شود، K_d و حداکثر تعداد گیرنده‌هایی که اشغال می‌شوند، B_{max} می‌باشد.

را می‌توان تعیین کرد (شکل ۲-۲). برای مثال، بررسی یک داروی ضد فشار خون را می‌توان با اندازه‌گیری دوز لازم برای کاهش میانگین فشار شریانی در حد ۲۰ mmHg در ۱۰۰ بیمار مبتلا به افزایش فشار خون انجام داد. اگر درصدی از جمعیت را که در هر دوز این پاسخ را نشان داده‌اند در برابر لگاریتم دوز تجویز شده ترسیم کنیم یک منحنی تجمعی کتی دوز - پاسخ به دست می‌آید که معمولاً به شکل سهمی است. **میانۀ دوز مؤثر^۲ (ED_{50})**، **میانۀ دوز سمی^۳ (TD_{50})** و (در حیوانات) **میانۀ دوز مرگبار^۴ (LD_{50})** با استفاده از مطالعاتی که به این روش انجام می‌گیرند به دست می‌آید. از آنجا که ابعاد یک اثر خاص به طور قراردادی معین می‌شود، ED_{50} حاصل از اندازه‌گیری‌های کتی دوز - پاسخ ارتباط مستقیمی با ED_{50} حاصل از منحنی‌های درجه‌بندی شده دوز - پاسخ ندارد. در اینجا برخلاف منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ نمی‌توان اثر حداکثر دارو را تعیین کرد. داده‌های کتی دوز - پاسخ، اطلاعاتی راجع به تفاوت در حساسیت به دارو در یک جمعیت مفروض به دست می‌دهد و اگر تفاوت اندک باشد منحنی شیب تندتری خواهد داشت.

دارو بیشتر است.

رابطه دوز - اتصال درجه‌بندی شده و میل اتصالی

درصدی از گیرنده‌ها که به دارو متصل شده‌اند، قابل اندازه‌گیری است و اگر این پارامتر را نسبت به لگاریتم غلظت دارو ترسیم کنیم، یک نمونه دوز - اتصال مشابه منحنی دوز - پاسخ به دست می‌آید (شکل ۱C-۲). غلظتی از دارو که برای اتصال به ۵۰٪ از جایگاه‌های گیرنده لازم است، K_d نامیده می‌شود و یک معیار مفید برای تمایل دارو به جایگاه اتصالش در مولکول گیرنده می‌باشد. هرچه K_d کمتر باشد، تمایل دارو به گیرنده بیشتر است. اگر تعداد جایگاه‌های اتصال در هر مولکول گیرنده مشخص باشد، با توجه به B_{max} می‌توان تعداد کل گیرنده‌ها را در یک سیستم تعیین کرد.

روابط کتی دوز - پاسخ

هرگاه حداقل دوز لازم برای ایجاد یک پاسخ مشخص در هر یک از افراد یک جامعه معلوم باشد، روابط کتی^۱ دوز - پاسخ

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 1- quantal | 2- median toxic dose |
| 3- median toxic dose | 4- median lethal dose |

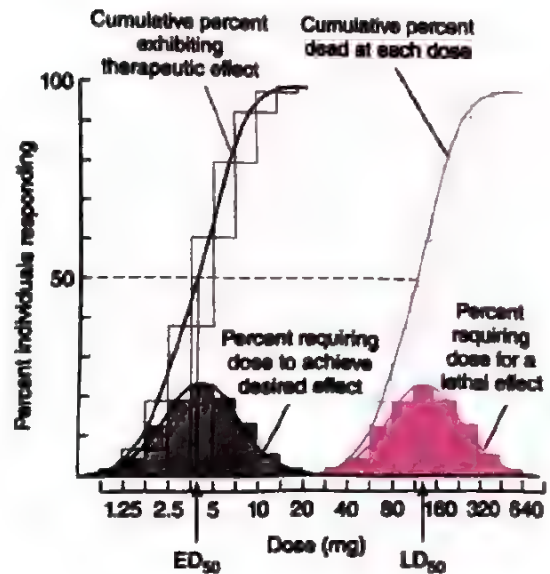
ایجاد یک اثر مشخص لازم می‌باشد. در منحنی‌های درجه‌بندی شده دوز - پاسخ، اثر را معمولاً ۵۰٪ میزان حداکثر در نظر می‌گیرند و دوز لازم برای ایجاد آن را EC_{50} یا ED_{50} می‌نامند (شکل ۱A,B-۲). توان عمدتاً به تمایل اتصال گیرنده به دارو و تعداد گیرنده‌های در دسترس بستگی دارد. در منحنی‌های کمی دوز - پاسخ، ED_{50} ، TD_{50} و LD_{50} نیز متغیرهای توان هستند (که به ترتیب، میانگین دوز مؤثر، میانگین دوز سمی و میانگین دوز مرگبار را در ۵۰٪ از جمعیت مورد مطالعه نشان می‌دهند). بنابراین توان را می‌توان از هر دو منحنی درجه‌بندی شده یا کمی دوز - پاسخ محاسبه کرد (به ترتیب شکل‌های ۱-۲ و ۲-۲)، ولی ارقامی که در این دو مورد به دست می‌آیند، برابر نیستند و مفهوم‌های متفاوتی دارند.

گیرنده‌های یدکی (Spare receptors)

اصطلاح گیرنده‌های یدکی زمانی به کار می‌رود که حداکثر پاسخ به دارو (E_{max}) ایجاد شده باشد، اما هنوز همه گیرنده‌ها (B_{max}) اشغال نشده باشند. در عمل، غلظت لازم برای ایجاد ۵۰٪ حداکثر تأثیر (EC_{50}) با غلظت لازم برای ۵۰٪ حداکثر اتصال (K_d) مقایسه می‌شود. اگر EC_{50} کمتر از K_d باشد، گفته می‌شود که گیرنده‌های یدکی وجود دارند (شکل ۳-۲). این پدیده ممکن است ناشی از یکی از این دو ساز و کار باشد. اول اینکه ممکن است مدت زمان فعال شدن مولکول عمل‌کننده بسیار بیشتر از مدت زمان تعامل دارو با گیرنده باشد. دوم، ممکن است تعداد حقیقی گیرنده‌ها بیشتر از تعداد مولکول‌های عمل‌کننده در دسترس باشد. وجود گیرنده‌های یدکی، حساسیت به آگونیست را افزایش می‌دهد، زیرا احتمال تعامل دارو - گیرنده به نسبت تعداد گیرنده‌های موجود افزایش می‌یابد (در مقام مقایسه، سیستمی که در شکل ۱B-۲ و ۱C-۲ مشاهده می‌شود، گیرنده یدکی ندارد، زیرا EC_{50} و K_d برابر هستند).

آگونیست‌ها، آگونیست‌های نسبی، و آگونیست‌های معکوس

مفهوم جدید تعامل دارو - گیرنده حداقل دو وضعیت برای



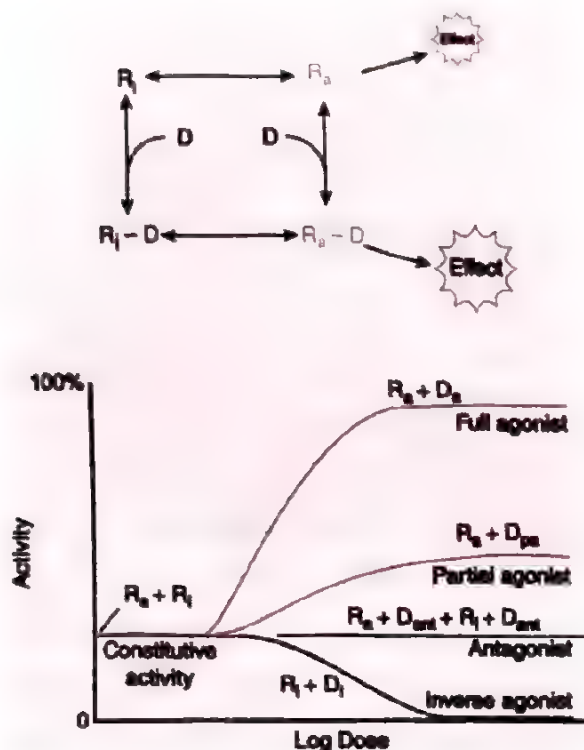
شکل ۲-۲. منحنی کمی دوز - پاسخ با توجه به اثرات درمانی و مرگبار یک داروی جدید در موش‌ها رسم می‌گردد. مستطیل‌های خاکستری (و منحنی‌های زنگوله‌ای شکل همراه) فراوانی توزیع دوزهایی از دارو را که برای یک اثر معین لازم است، نشان می‌دهند (به عبارت دیگر، درصد حیواناتی را که برای ظهور اثر نیازمند دوز خاصی می‌باشند را نشان می‌دهد). مستطیل‌های سفید (و منحنی‌های سهمی همراه) فراوانی توزیع پاسخ تجمعی را نشان می‌دهند که به شکل نرمال و لگاریتمی است.

کارایی

کارایی (که اغلب، حداکثر کارایی نامیده می‌شود) حداکثر تأثیر (E_{max}) یک آگونیست است که در پی تجویز بیشترین دوز قابل تحمل ایجاد می‌شود. کارایی عمدتاً به ماهیت گیرنده و دارو و سیستم عمل‌کننده آن بستگی دارد. کارایی را می‌توان با استفاده از منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ (شکل ۱-۲) ولی نه با یک منحنی کمی دوز - پاسخ، محاسبه کرد. طبق تعریف، آگونیست‌های نسبی حداکثر کارایی کمتری نسبت به آگونیست‌های کامل دارند (به ادامه مطلب توجه کنید).

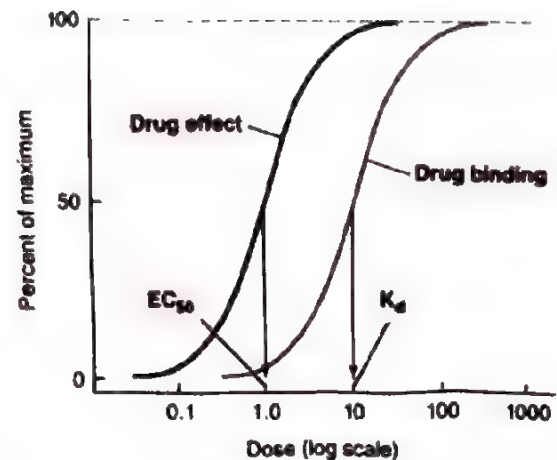
توان

منظور از توان (potency)، مقداری از دارو است که برای



شکل ۲-۴. بالا: یک نمونه از تعامل دارو - گیرنده. گیرنده قادر است دو شکل R_i و R_a به خود بگیرد. در وضعیت R_i گیرنده غیرفعال بوده و هیچ اثری ایجاد نمی‌کند حتی اگر با یک مولکول دارو (D) ترکیب شود. در وضعیت R_a گیرنده حتی در غیاب لیگاند، عمل کننده‌های خود را فعال کرده و یک اثر ثبت می‌شود. در غیاب دارو، تعادل بین R_i و R_a درجه فعالیت ذاتی را تعیین می‌کند. پایین: یک داروی آگونیست کامل (D_a) تمایل بیشتری به شکل R_a گیرنده دارد تا R_i و در غلظت‌های کافی دارو یک اثر حداکثر ثبت می‌شود. یک داروی آگونیست نسبی (D_{pa}) تمایل نسبتاً بیشتری به شکل R_a دارد تا R_i و حتی در غلظت‌های اشباع اثر کمتری ایجاد می‌کند. یک آنتاگونیست خنثی (D_{ant}) با تمایل مساوی به هر دو شکل گیرنده متصل می‌شود و از اتصال آگونیست جلوگیری می‌کند. یک آگونیست معکوس (D_i) با شدت بسیار بیشتری به شکل R_i گیرنده متصل شده، از تبدیل به وضعیت R_a ممانعت کرده و فعالیت ذاتی را کاهش می‌دهد.

مانع هرگونه انحراف از وضعیت فعالیت ذاتی می‌گردند. در مقابل، آگونیست‌های معکوس تمایل بسیار بیشتری به وضعیت غیرفعال R_i نسبت به R_a داشته و هرگونه فعالیت



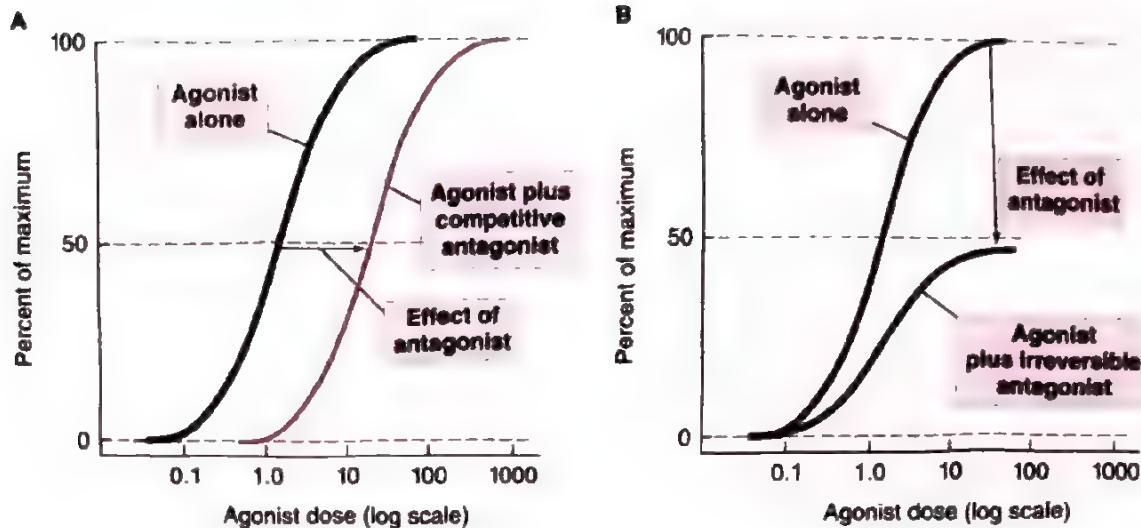
شکل ۲-۳. در یک سیستم دارای گیرنده‌های یدکی، EC_{50} کمتر از K_d است، یعنی برای رسیدن به ۵۰٪ حداکثر اثر، کمتر از ۵۰٪ گیرنده‌ها باید فعال شوند. توجیه این پدیده در متن آمده است.

گیرنده قابل است: فعال و غیرفعال. در غیاب یک لیگاند ممکن است گیرنده کاملاً فعال یا به طور کامل غیرفعال باشد؛ به طریق دیگر، ممکن است یک وضعیت تعادل^۱ وجود داشته باشد به طوری که برخی گیرنده‌ها در وضعیت فعال و بیشتر گیرنده‌ها در وضعیت غیرفعال باشند (شکل ۲-۴: $R_a + R_i$). بسیاری از سیستم‌های دارای گیرنده در غیاب لیگاند مقداری فعالیت نشان می‌دهند که حاکی از قراردادن تعدادی از گیرنده‌ها در وضعیت فعال می‌باشد. فعالیت در غیاب لیگاند را فعالیت ذاتی^۲ گویند. یک آگونیست کامل، دارویی است که هنگام اتصال به گیرنده قادر به فعال کردن کامل سیستم عمل‌کننده است. در سیستم نمونه‌ای که در شکل ۲-۴ نشان داده شده یک آگونیست کامل برای شکل فعال گیرنده میل اتصال بالایی دارد و غلظت‌هایی از دارو که به اندازه کافی بالا باشند منجر به رسیدن همه گیرنده‌ها به وضعیت فعال می‌شوند ($R_a - D_a$). یک آگونیست نسبی حتی وقتی گیرنده‌ها را اشباع کند اثری کمتر از کامل اعمال می‌کند ($R_a - D_{pa} + R_i - D_{pa}$)؛ علت آن احتمالاً اتصال با هر دو شکل فعال و غیرفعال گیرنده اما تمایل بیشتر به وضعیت فعال است. در حضور یک آگونیست کامل، آگونیست نسبی به عنوان مهارکننده عمل می‌کند. در این مدل، آنتاگونیست‌های خنثی^۳ با تمایل مساوی به وضعیت‌های R_a و R_i متصل شده، از اتصال آگونیست جلوگیری می‌کنند و

1- equilibrium

2- constitutive

3- neutral



شکل ۵-۲. منحنی‌های دوز-پاسخ داروهای آگونیست در حضور آنتاگونیست رقابتی و برگشت‌ناپذیر. توجه کنید که از یک مقیاس لگاریتمی برای غلظت دارو استفاده شده است. A. با تجویز یک آنتاگونیست رقابتی، منحنی به راست جابجا شده است. B. با تجویز یک آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر (یا غیررقابتی)، منحنی به پایین جابجا شده است.

ذاتی را کاهش می‌دهند یا از بین می‌برند.

آنتاگونیست‌ها

الف) آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک رقابتی و برگشت‌ناپذیر

آنتاگونیست‌های رقابتی به نحو برگشت‌پذیری به محل گیرنده آگونیست یا جایگاهی بسیار نزدیک به آن متصل می‌شوند، بدون این‌که سیستم عمل‌کننده آن گیرنده را فعال کنند. آنتاگونیست‌های خنثی بدون تغییر نسبت R_E به R_i به گیرنده متصل می‌شوند (شکل ۴-۲). در حضور یک آنتاگونیست رقابتی، منحنی لگاریتمی دوز-پاسخ یک آگونیست به سمت دوزهای بالاتر یعنی به طور افقی روی محور دوز به سمت راست جابجا می‌شود، ولی به همان حداکثر تأثیر می‌رسد (شکل ۵A-۲). اگر آگونیست با دوز کافی تجویز شود می‌تواند آنتاگونیست را جابجا کرده و به طور کامل گیرنده‌ها را فعال کند. در مقابل، یک آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر باعث جابجایی نقطه حداکثر منحنی به پایین می‌شود بدون اینکه منحنی را روی محور دوز جابجا کند مگر آنکه گیرنده‌های یدکی وجود داشته باشند (شکل ۵B-۲).

برخلاف اثرات آنتاگونیست رقابتی، نمی‌توان با افزودن آگونیست بیشتر بر اثرات آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر غلبه کرد. آنتاگونیست‌های رقابتی، ED_{50} را افزایش می‌دهند ولی آنتاگونیست‌های غیرقابل برگشت چنین نیستند (مگر آنکه گیرنده‌های یدکی وجود داشته باشند). یک آنتاگونیست غیررقابتی که در جایگاه آلوستریک گیرنده (شکل ۱-۱) را ملاحظه کنید) اثر می‌کند ممکن است به طور قابل برگشت یا غیرقابل برگشت به گیرنده متصل شود؛ یک آنتاگونیست غیررقابتی که در جایگاه گیرنده اثر می‌کند به طور غیرقابل برگشت به گیرنده متصل می‌شود.

ب) آنتاگونیست‌های فیزیولوژیک

آنتاگونیست فیزیولوژیک، با اتصال به یک گیرنده متفاوت، اثری مخالف با اثر ایجاد شده توسط دارویی که آنتاگونیست آن است اعمال می‌کند. به همین سبب، با آنتاگونیست فارماکولوژیک که با همان گیرنده‌ای تعامل می‌کند که دارو آن را مهار می‌نماید، متفاوت است. مثال‌های معمول آنتاگونیست فیزیولوژیک، اعمال اثر متضاد با تأثیر تنگ‌کنندگی برونش هیستامین توسط تأثیر گشادکنندگی برونش‌ایی نفرین و اثر آنتاگونیستی گلوکاگون بر اثر قلبی پروپرانولول

تثوقیلین، 8mg/L باشد و اثرات سمی در غلظت بالاتر از 18mg/L مشاهده شود، پنجره درمانی $8-18\text{mg/L}$ می باشد. هم شاخص درمانی و هم پنجره درمانی به اثر سمی اختصاصی که در تعیین آنها به کار می رود وابسته می باشند.

مکانیسم های پیام رسانی

پس از اتصال یک داروی آگونیست به گیرنده خود، یک مکانیسم عمل کننده فعال می گردد. سیستم گیرنده - عمل کننده ممکن است یک آنزیم در فضای داخل سلولی (مثل سیکلواکسیژناز که هدف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی است) یا در غشا یا فضای خارج سلولی (مثل استیل کولین استراز) باشد. گیرنده بسیاری از داروها ناقلین بازجذب عصب رسانیها هستند (مثل ناقل نوراپی نفرین [NET]، یا ناقل دوپامین [DAT] که هدف داروهای بسیاری مانند ضدافسردگی ها و کوکائین می باشند). اکثر داروهای ضد آریتمی کانال های یونی قابل فعال شدن توسط ولتاژ در غشا برای سدیم، پتاسیم، یا کلسیم را هدف قرار می دهند. در اکثریت قریب به اتفاق تعاملات دارو - گیرنده، دارو در فضای خارج سلولی قرار دارد در حالی که مکانیسم عمل کننده در داخل سلول واقع شده و برخی فرآیندهای داخل سلولی را تعدیل می کند. اینها نماینده تعاملات کلاسیک دارو - گیرنده بوده و شامل پیام دهی از خلال غشا می باشند. پنج نوع عمده از مکانیسم های پیام دهی از خلال غشا برای سیستم های گیرنده - عمل کننده شرح داده شده است (شکل ۶-۲، جدول ۱-۲).

تنظیم گیرنده

گیرنده ها از نظر تعداد، محل، و تعامل با دیگر مولکولها به طور پویا تنظیم می شوند. تغییرات می تواند در عرض مدت زمانی کوتاه (چندین دقیقه) یا دوره های زمانی طولانی تر (چندین روز) رخ دهند.

مواجهه مکرر یا مداوم با آگونیست ها اغلب منجر به کاهش کوتاه مدت پاسخ گیرنده می گردد که گاه آن را

(depressant) است.

پ) آنتاگونیست های شیمیایی

یک آنتاگونیست شیمیایی مستقیماً بر خود دارو اثر گذاشته و از رسیدن آن به گیرنده هدف جلوگیری می کند یا آن را از گیرنده جدا می سازد. تأثیر یک آنتاگونیست شیمیایی، به تعامل با آگونیست گیرنده بستگی ندارد (هرچند چنین تعاملی ممکن است روی دهد). دیمرکاپرول^۱ نمونه ای از یک آنتاگونیست شیمیایی است که به سرب و برخی فلزات سمی دیگر متصل می شود. نمونه دیگر، پرالیدوکسیم است که به فسفر در ارگانوفسفاتها (مهارکننده های کولین استراز) متصل می شود.

حفظ مهارت: آنتاگونیست های آلوستریک

(فصل ۶ را ببینید)

تفاوت بین آنتاگونیست فارماکولوژیک و مهارکننده آلوستریک را شرح دهید. چگونه می توانید به طور تجربی این دو را افتراق دهید؟

شاخص درمانی و پنجره درمانی

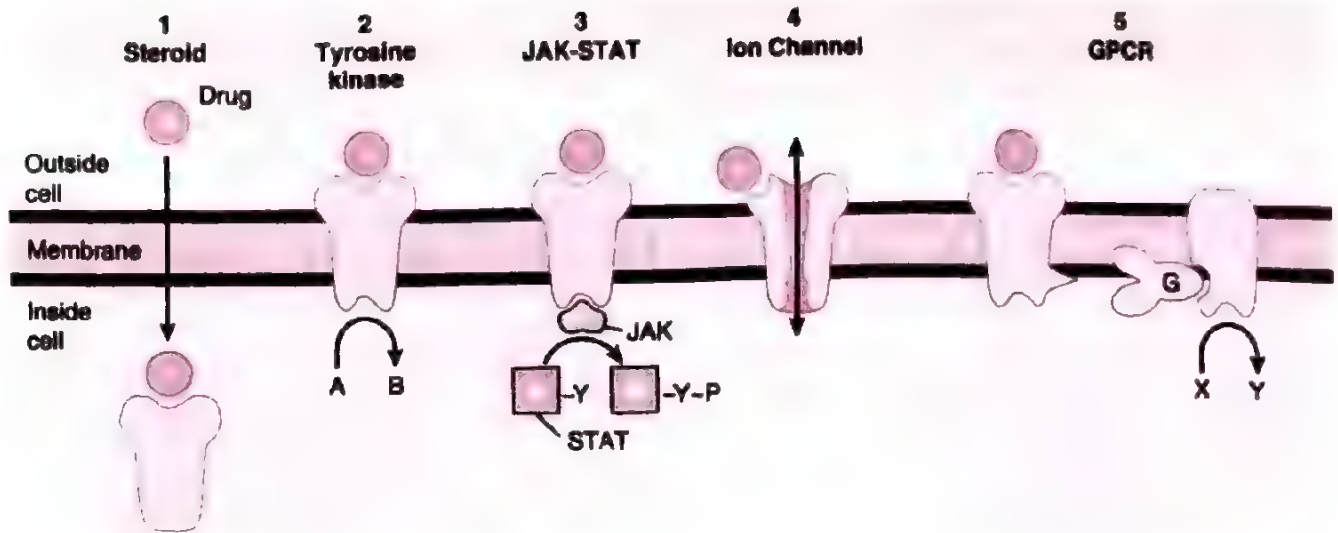
منظور از شاخص درمانی^۲، نسبت TD_{50} (یا LD_{50}) به ED_{50} است که از منحنی کمی دوز - پاسخ به دست می آید. شاخص درمانی معیاری برای ایمنی یک دارو است، زیرا یک داروی بسیار ایمن، یک دوز سمی بسیار بزرگ و یک دوز مؤثر کوچک دارد. به عنوان مثال، در شکل ۲-۲، ED_{50} در حدود 3mg و LD_{50} در حدود 150mg است. بنابراین شاخص درمانی در موش ها $50(150 \div 3)$ است. به وضوح، از لحاظ اخلاقی نمی توان محدوده کامل دوز سمی را در انسان ها مطالعه کرد. مضافاً، عواملی نظیر شیب های متغیر منحنی دوز - پاسخ حتی در حیوانات نیز این تخمین را به شاخص ایمنی ضعیفی مبدل می سازد.

پنجره درمانی^۳ که از لحاظ بالینی معیار کاربردی تری برای ایمنی یک دارو است، به دامنه دوز بین حداقل غلظت یا دوز درمانی و حداقل غلظت یا دوز سمی گفته می شود. به عنوان مثال، اگر متوسط حداقل غلظت پلاسمايي درمانی

1- dimercaprol

2- therapeutic index

3- therapeutic window



شکل ۶-۲. مکانیسم‌های پیام‌رسانی برای اعمال اثرات داروها. پنج مکانیسم اصلی پیام‌رسانی عبارتند از: (۱) انتشار دارو از خلال غشا برای اتصال به یک گیرنده داخل سلولی؛ (۲) گیرنده‌های آنزیمی تراغشایی که بخش خارجی آنها به عنوان یک گیرنده و بخش داخلی آنها به عنوان یک عمل‌کننده، A را به B تبدیل می‌کند؛ (۳) گیرنده‌های تراغشایی که بعد از فعال شدن توسط یک لیگاند مناسب، مولکولهای تیروزین کیناز سیتوپلاسمی مجزا (JAKs) را فعال می‌کنند. سپس اینها با فسفریله کردن مولکولهای STAT، نسخه‌برداری را تنظیم می‌کنند؛ (Y، تیروزین؛ p، فسفات)؛ (۴) کانال‌های تراغشایی که در اثر اتصال یک دارو به جایگاه گیرنده، باز یا بسته می‌شوند؛ و (۵) گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G که با استفاده از یک پروتئین اتصال، یک مولکول عمل‌کننده مجزا را فعال می‌کنند.

مورفین) یا تجزیه شوند (مثل گیرنده‌های بتا آدرنژیک، گیرنده‌های عامل رشد اپیدرمی). در برخی موارد ممکن است عملاً فرایند کشیده شدن به داخل سلول - قرارگیری مجدد در غشا برای عملکرد طبیعی سیستم گیرنده - عمل‌کننده ضرورت داشته باشد.

سوم، فعال شدن مستمر سیستم گیرنده - عمل‌کننده ممکن است منجر به تخلیه برخی سوبستراهای ضروری برای اثرگذاری رو به پایین گردد. مثال، ممکن است تخلیه کوفاکتور تیول عامل ایجاد تحمل به نیتروگلیسرین باشد. در برخی موارد، جایگزین ساختن سوبسترای تخلیه شده (مثلاً با تجویز گلوکوکورتیکوئید) می‌تواند فرایند تحمل را وارونه سازد.

کاهش طولانی مدت تعداد گیرنده (تنظیم گاهشی^۱) ممکن است در پاسخ به مواجهه مستمر با آگونیست‌ها رخ

تاکی فیلاکسی^۱ گویند. چندین مکانیسم مسؤول این پدیده هستند.

اول، ممکن است پروتئین‌های داخل سلولی دسترسی پروتئین G به مولکول گیرنده فعال شده را مسدود سازند. برای مثال، نشان داده شده هنگامی که گیرنده β آدرنژیک به طور مستمر فعال شود مولول بتا آرستین^۲ به یک قوس داخل سلولی این گیرنده متصل می‌شود. بتا آرستین از دسترسی پروتئین مزدوج شونده G_s به گیرنده ممانعت کرده و در عرض چند دقیقه بافت را در مقابل فعال شدن بیشتر با آگونیست بتا غیرحساس می‌کند. برداشتن آگونیست بتا منجر به برداشته شدن بتا آرستین و از سرگیری پاسخ کامل پس از چندین دقیقه یا ساعت می‌گردد.

دوم، گیرنده‌های متصل به آگونیست ممکن است به طریقه آندوسیتوز به داخل سلول کشیده شده و قرارگیری بیشتر در معرض مواجهه با مولکول‌های خارج سلولی مقدور نباشد. سپس ممکن است گیرنده‌های کشیده شده به داخل سلول مجدداً در غشا قرار داده شوند (مثل گیرنده‌های

1- tachyphylaxis
3- downregulation

2- β -arrestin

جدول ۱-۲. انواع گیرنده‌های پیام‌رسانی خلال غشایی.

نوع گیرنده	ویژگی‌ها
داخل سلولی	استروئیدها، ویتامین D، اکسید نیتریک و تعداد اندکی از مواد بسیار نفوذپذیر از غشا می‌گذرند و گیرنده‌های داخل سلولی را فعال می‌سازند. مولکول عمل‌کننده ممکن است قسمتی از گیرنده یا از آن جدا باشد.
اغلب شبه استروئید	
آنزیم‌های غشا	انسولین، فاکتور رشد اپیدرمی و عوامل مشابه، به دومن خارج سلولی مولکول‌هایی متصل می‌شوند که دومن داخل سلولی آنها فعالیت آنزیمی تیروزین‌کینازی دارد. اکثر این گیرنده‌ها پس از فعال شدن بصورت دایمر درمی‌آیند.
گذر (Spanning membrane)	
گیرنده - عمل‌کننده	
گیرنده‌های غشایی متصل	بسیاری از سیتوکین‌ها مولکول‌های گیرنده‌ای را فعال می‌سازند که به آنزیم‌های داخل سلولی تیروزین‌کیناز (کینازهای Janus, Jak) متصل هستند. این آنزیم‌های تیروزین‌کیناز، تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری از ژنها (عوامل مبدل پیام و فعال‌کننده‌های نسخه‌برداری ^(۱) ، STAT) را فعال می‌کنند که این عوامل پس از مهاجرت به هسته سلول، اثرات نهایی را ایجاد می‌کنند.
به آنزیم‌های تیروزین‌کیناز داخل سلولی (گیرنده‌های JAK-STAT)	
کانال‌های یونی غشایی	برخی کانال‌های Na^+/K^+ توسط داروها فعال می‌شوند: استیل‌کولین کانال‌های Na^+/K^+ نیکوتینی را فعال می‌کند؛ سروتونین کانال‌های Na^+/K^+ 5-HT ₃ را فعال می‌کند. بنزودیازپین‌ها، باریتورات‌ها و سایر داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور بصورت آلوستریک فعالیت کانال‌های Cl^- فعال‌شونده توسط GABA را تعدیل می‌کنند.
فعال‌شونده یا تغییر یابنده توسط لیگاندها	
گیرنده‌های مزدوج با پروتئین‌های G	انواع GPCR از هفت دومن تراغشایی (7-TM) تشکیل شده‌اند که پس از فعال‌سازی توسط لیگاند خارج سلولی، به پروتئین‌های G تریمر متصل می‌شوند و باعث رهاسدن واحدهای G_α و $G_{\beta\gamma}$ فعال می‌شوند. این واحدهای فعال، به نوبه خود، مولکول‌های عمل‌کننده سیتوپلاسمی را تغییر می‌دهند. این مولکول‌های عمل‌کننده بطور شایع پیام‌رسانهای ثانویه مانند cAMP، IP ₃ و DAG را سنتز یا رها می‌سازند. GPCRها شایع‌ترین نوع گیرنده‌ها در بدن هستند.

۱- cAMP، آدنوزین منوفسفات حلقوی؛ IP₃، اینوزیتول تری فسفات؛ DAG، دی آسیل گلیسرول

۲- G-protein - Coupled receptors

سؤالات

دهد. تغییر برعکس در گیرنده‌ها (تنظیم افزایشی^(۱)) هنگامی رخ می‌دهد که تحریک گیرنده برای مدتی طولانی (معمولاً چند روز) توسط آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک یا با قطع عصب مسدود گردد.

۱. یک خانم ۵۵ ساله مبتلا به پرفشاری خون با یک دیورتیک تیازیدی درمان شده است. تیازید A با دوز ۵ میلی‌گرم همان کاهش فشار خون را ایجاد کرده است که

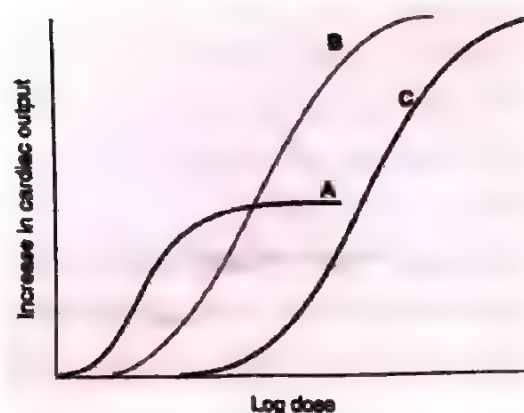
- الف) داروی A حداکثر کارایی را دارد.
 ب) داروی B حداقل قدرت را دارد.
 ج) داروی C حداکثر قدرت را دارد.
 د) داروی B قویتر از داروی C و کارآمدتر از داروی A است.
 ه) داروی A قویتر از داروی B و کارآمدتر از داروی C است.

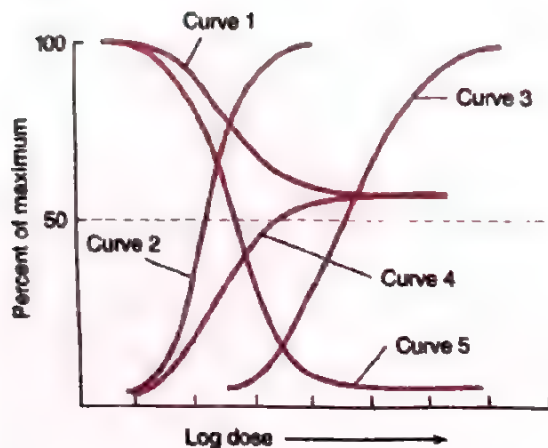
۴. یک مطالعه بر روی فراوری عضله صاف روده ایزوله برای تشخیص عملکرد یک داروی جدید 'نوامین' (Novamine) انجام شد که در مطالعات مجزا به گیرنده‌های مشابه مانند استیل‌کولین متصل می‌شود. در غیاب داروهای دیگر، استیل‌کولین باعث انقباض عضله می‌شود نوامین به تنهایی باعث شل شدن بافت تهیه شده گردید. در حضور غلظت کم نوامین، EC_{50} استیل‌کولین تغییری نکرد اما E_{max} کاهش یافت. در حضور غلظت بالای نوامین، غلظت بسیار بالای استیل‌کولین اثری نداشت. کدام یک از بیانات زیر بهتر نوامین را توصیف می‌دهد؟

- الف) یک آنتاگونیست شیمیایی
 ب) یک آنتاگونیست غیر قابل برگشت
 ج) یک آگونیست نسبی
 د) یک آنتاگونیست فیزیولوژیک
 ه) یک آگونیست گیرنده یدکی
۵. گیرنده‌های β آدرنرژیک قلب، سرعت و قدرت ضربان قلب را تنظیم می‌کنند. چندین مطالعه نشان داده‌اند که در حدود ۹۰٪ گیرنده‌های β آدرنرژیک قلب در انسان و حیوانات آزمایشگاهی از نوع یدکی هستند. کدام یک از جملات زیر در مورد گیرنده‌های یدکی صحیح‌تر است؟
 الف) گیرنده‌های یدکی در غیاب دارو، در سیتوپلاسم محصور هستند.

- ب) اگر تعامل گیرنده - دارو طولانی‌اثر از اثر داخل سلولی طول بکشد ممکن است گیرنده یدکی تشخیص داده شود.
 ج) گیرنده‌های یدکی بر حداکثر کارایی دارو - گیرنده اثر می‌گذارند.
 د) گیرنده‌های یدکی، مولکول‌های عمل‌کننده را بدون نیاز به وجود دارو فعال می‌نمایند.
 ه) هرگاه EC_{50} برای یک داروی آگونیست کمتر از K_d

- تiazید B با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم، کدام یک از جملات زیر این نتایج را بهتر توصیف می‌کند؟
 الف) تiazید A از تiazید B موثرتر است.
 ب) تiazید A ۱۰۰ برابر قوی‌تر از تiazید B است.
 ج) سمیت تiazید A کمتر از تiazید B است.
 د) تiazید A پنجره درمانی گسترده‌تری از تiazید B دارد.
 ه) تiazید A نیمه عمر طولانی‌تری از تiazید B دارد.
۲. منحنی‌های درجه‌بندی شده و کمی دوز - پاسخ برای ارزیابی یک داروی جدید آسم در آزمایشگاه حیوانات و کارآزمایی بالینی کاربرد دارند. کدام یک از جملات زیر به بهترین نحو منحنی‌های دوز - پاسخ درجه‌بندی شده را توصیف می‌کند؟
 الف) دقیق‌تر از منحنی‌های دوز پاسخ کمی، کمیّت را اندازه می‌گیرند.
 ب) قابل دستیابی از محیط‌های آماده‌ی بافتی ایزوله و نه از مطالعه بر روی افراد سالم هستند.
 ج) برای تشخیص حداکثر اثربخشی دارو استفاده می‌شوند.
 د) برای معین کردن اندکس درمانی دارو استفاده می‌شود.
 ه) برای تشخیص تفاوت حساسیت افراد به دارو استفاده می‌شوند.
۳. قبل از انجام کارآزمایی‌های بالینی بر روی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی برای مقایسهٔ اثرات دو داروی جدید افزایش‌دهندهٔ قدرت انقباض قلب (اینوتروپ) (A و B) با داروی استاندارد موجود (C)، یک مطالعه بر روی حیوانات بعمل آمد. نتایج اندازه‌گیری میزان برون‌ده قلبی در نمودار زیر مشاهده می‌شود. کدام یک از جملات زیر صحیح هستند؟





۸. کدام یک از منحنی‌ها، درصد اتصال دوز بالای یک آگونیست کامل را به گیرنده‌های خود، زمانی که غلظت یک آگونیست نسبی در کم به بسیار بالا افزایش می‌یابد نشان می‌دهد؟

- الف) منحنی ۱
- ب) منحنی ۲
- ج) منحنی ۳
- د) منحنی ۴
- ه) منحنی ۵

۹. کدام یک از منحنی‌ها، درصد اثر را در موردی نشان می‌دهد که دوز بالای آگونیست کامل در سراسر آزمایش وجود داشته و غلظت آگونیست نسبی از کم به بسیار زیاد برسد؟

- الف) منحنی ۱
- ب) منحنی ۲
- ج) منحنی ۳
- د) منحنی ۴
- ه) منحنی ۵

۱۰. کدام یک از منحنی‌ها، درصد اتصال یک آگونیست نسبی که اثر آن در منحنی ۴ نشان داده شده، در سیستمی که گیرنده‌های یدکی متعددی دارد، را نشان می‌دهد؟

- الف) منحنی ۱
- ب) منحنی ۲
- ج) منحنی ۳
- د) منحنی ۴
- ه) منحنی ۵

باشد، وجود گیرنده‌های یدکی ممکن است تشخیص داده شود.

ع. پس از بررسی دو داروی کاهنده سطح کلسترول خون X و Y در یک گروه بزرگ از بیماران، درصد ایجاد یک اثر درمانی مشخص (۲۵٪ کاهش LDL) مشخص شد نتایج در جدول زیر نشان داده شده:

دوز دارو	درصد پاسخ به داروی X	درصد پاسخ به داروی Y
۵mg	۱	۱۰
۱۰mg	۵	۲۰
۲۰mg	۱۰	۵۰
۵۰mg	۵۰	۷۰
۱۰۰mg	۷۰	۹۰
۲۰۰mg	۹۰	۱۰۰

کدام جمله در رابطه با نتیجه این مطالعه صحیح است؟

الف) داروی X ایمن‌تر از داروی Y است.
ب) داروی Y کارایی بیشتری نسبت به داروی X دارد.

ج) هر دو دارو بر یک نوع گیرنده اثر می‌کنند.

د) توان داروی X از داروی Y کمتر است.

ه) شاخص درمانی داروی Y برابر با ۱۰ است.

۷. Sugammadex دارویی جدید است که اثرات روکورو نیوم و برخی داروهای شل‌کننده عضلات اسکلتی (داروهای بلوک‌کننده عصبی عضلانی غیردپلاریزان) را معکوس می‌کند. بنظر می‌رسد این دارو مستقیماً با مولکول روکورو نیوم واکنش می‌کند و با گیرنده روکورو نیوم تعامل ندارد. کدامیک از کلمات زیر در مورد Sugammadex صحیح‌تر است؟

الف) آنتاگونیست شیمیایی

ب) آنتاگونیست غیررقابتی

ج) آگونیست نسبی

د) آنتاگونیست فارماکولوژیک

ه) آنتاگونیست فیزیولوژیک

در رابطه با سوالات ۸ تا ۱۰: هر یک از منحنی‌های زیر، یک منحنی غلظت - اثر یا یک منحنی غلظت - اتصال می‌باشد.

پاسخ‌ها

۱. هیچ اطلاعی در مورد پاسخ ضد فشار خونی حداکثر به هر یک از داروها داده نشده است. همچنین، هیچ اطلاعی از نیمه عمر یا سمیت دارو ارائه نشده است. این واقعیت که پاسخ ایجاد شده با دوز کمتر تیازید A به دست آمده نشان می‌دهد که A از B به نسبت ۵۰۰ به ۵ قوی‌تر است. پاسخ «ب» است.

۲. تعیین کمیت دقیق با هر دو نوع منحنی دوز - پاسخ ممکن است. منحنی‌های دوز - پاسخ کمی، تواتر رخداد یک پاسخ ویژه را نشان می‌دهد که ممکن است از نظر درمانی موثر (ED) یا سمی (TD) باشد. بنابراین، مطالعات کمی برای تعیین اندکس درمانی و تفاوت حساسیت دارو به کار می‌روند. منحنی‌های دوز - پاسخ درجه‌بندی شده (نه کمی) برای تعیین اثربخش حداکثر (بیشترین پاسخ) استفاده می‌شوند. پاسخ گزینه «ج» است.

۳. داروی A در دوزی پایین‌تر نسبت به داروهای B و C، ۵۰٪ حداکثر اثر را اعمال می‌کند و بنابراین قویترین دارو است؛ داروی C ضعیف‌ترین دارو می‌باشد. با این حال داروی A که نوعی آگونیست نسبی است، از داروی B و C کارایی کمتری دارد. پاسخ گزینه «د» است.

۴. گزینه‌های دارای آنتاگونیسم فیزیولوژیک یا شیمیایی نادرست هستند زیرا نوامین گفته شده که در گیرنده‌های مشابه استیل‌کولین عمل می‌کند. زمانی که به تنهایی داده شود اثر نوامین خلاف اثر استیل‌کولین است بنابراین گزینه ج نادرست است. آگونیست گیرنده یدکی یک نکته انحرافی بی‌معنی است. گزینه «ب» پاسخ است.

۵. هیچ تفاوتی بین گیرنده‌های یدکی و سایر گیرنده‌ها وجود ندارد. گیرنده‌های یدکی، گیرنده‌هایی هستند که اتصال دارو به آنها برای دستیابی به حداکثر تأثیر لازم نیست. گیرنده‌های یدکی بر حساسیت سیستم به یک آگونیست تأثیر می‌گذارند، زیرا از نظر آماری، هرچه تعداد گیرنده بیشتر باشد، احتمال تعامل دارو - گیرنده افزایش می‌یابد. گیرنده‌های یدکی حداکثر کارایی را تغییر نمی‌دهند. اگر گیرنده‌های یدکی به یک مولکول آگونیست متصل نشوند،

یک مولکول عمل‌کننده را فعال نخواهند کرد. اگر EC_{50} کمتر از K_d باشد، وجود گیرنده‌های یدکی تأیید می‌شود. پاسخ گزینه «ه» است.

۶. هیچ اطلاعاتی در رابطه با ایمنی این داروها ارائه نشده است. همچنین، هیچ اطلاعاتی در رابطه با کارایی (حداکثر اثر) موجود نیست. داشتن این معلومات نیازمند منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ است. هر چند گفته شده هر دو دارو اثر درمانی دارند، اما هیچ اطلاعاتی در رابطه با مکانیسم گیرنده این داروها ارائه نشده است. با توجه به این‌که سمیت این داروها مشخص نیست، شاخص درمانی را نمی‌توان تعیین کرد. پاسخ گزینه «د» است، زیرا ED_{50} داروی Y (20 mg/d) کمتر از داروی X (50 mg/d) است.

۷. از آنجایی که Sugammadex مستقیماً با روکوروניوم و نه گیرنده روکوروניوم تعامل می‌کند، بنابراین یک آنتاگونیست شیمیایی است. پاسخ گزینه «الف» است.

۸. با افزایش غلظت یک آگونیست نسبی به میزان بسیار زیاد، اتصال یک آگونیست کامل کاهش می‌یابد. بتدریج که یک آگونیست نسبی میزان بیشتری از آگونیست خالص را از گیرنده جدا می‌سازد، درصد گیرنده‌های متصل به آگونیست خالص به صفر نزدیک می‌شود، یعنی منحنی شماره ۵ پاسخ گزینه «ه» است.

۹. منحنی ۱ پاسخ سیستم را در وضعیتی توصیف می‌کند که یک آگونیست کامل با غلظت‌های فزاینده یک آگونیست نسبی از گیرنده جدا می‌شود. علت این پدیده آن است که درصد فزاینده گیرنده‌هایی که به آگونیست نسبی متصل می‌شوند، در نهایت حداکثر تأثیر آگونیست نسبی را ایجاد خواهد کرد. پاسخ گزینه «الف» است.

۱۰. آگونیست‌های نسبی (همانند آگونیست‌های کامل) در غلظت مناسب، به ۱۰۰٪ گیرنده‌های خود متصل می‌شوند. بنابراین منحنی اتصال (نه منحنی اثر) تا ۱۰۰٪ پیش خواهد رفت. اگر منحنی اثر، منحنی ۴ باشد و گیرنده‌های یدکی زیادی وجود داشته باشند، منحنی اتصال به سمت راست منحنی ۴ خواهد رفت ($K_d > EC_{50}$). به همین سبب، منحنی ۳ بهتر از منحنی ۲ با توصیف انجام گرفته مطابقت دارد. پاسخ صحیح گزینه «ج» می‌باشد.

پاسخ حفظ مهارت: آنتاگونیست‌های آلوستریک

آنتاگونیست‌های آلوستریک به جایگاه گیرنده آگونیست متصل نمی‌شوند بلکه به ناحیه دیگری از مولکول گیرنده متصل می‌شوند که منجر به مهار پاسخ به آگونیست می‌گردد (شکل ۱-۱ را ملاحظه کنید). آنتاگونیست‌های آلوستریک از اتصال آگونیست به لوکیری نمی‌کنند. در مقابل، آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک به جایگاه آگونیست متصل شده و از رسیدن آگونیست به آن ممانعت می‌کنند. به صورت تهری با بررسی رقابت بین اتصال آگونیست و آنتاگونیست‌های نشان‌دار شده با رادیوایزوتوپ می‌توان تفاوت را تشخیص داد. غلظت‌های بالای آگونیست از اتصال به آنتاگونیست فارماکولوژیک جلوگیری کرده یا آن را از گیرنده جدا می‌کنند اما قادر به جلوگیری از اتصال آنتاگونیست آلوستریک یا جدا کردن آن از گیرنده نیستند.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

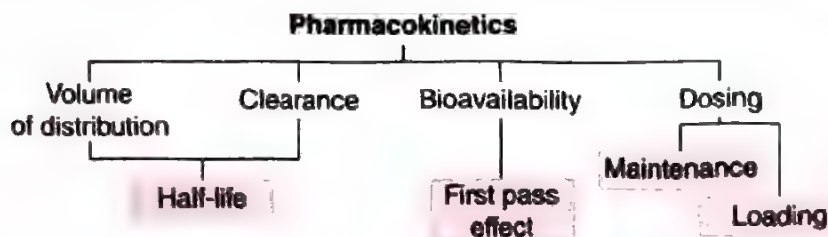
- کارایی و توان دو دارو را براساس منحنی درجه‌بندی شده دوز - پاسخ آنها مقایسه کنید.
- تأثیر یک آگونیست نسبی را در یک بیمار، در حضور و در غیاب یک آگونیست کامل پیش‌بینی کنید.
- انواع آنتاگونیست‌های مورد استفاده دارویی را نام ببرید.
- تفاوت بین آگونیست معکوس و آنتاگونیست فارماکولوژیک را شرح دهید.
- براساس اثرات یک آنتاگونیست فارماکولوژیک روی منحنی دوز - پاسخ و منحنی دوز - اتصال یک آگونیست در حضور آنتاگونیست، رقابتی یا برگشت‌ناپذیر بودن آنتاگونیست فارماکولوژیک را تشخیص دهید.
- مثال‌هایی از آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک رقابتی و برگشت‌ناپذیر و آنتاگونیست‌های فیزیولوژیک و شیمیایی نام ببرید.
- پنج روش پیام‌رسانی از خلال غشاء را نام ببرید که مجموعه‌های دارو - گیرنده، به کمک آنها اعمال اثر می‌کنند.
- دو مکانیسم تنظیم گیرنده را شرح دهید.

فصل ۲- جدول خلاصه

مفهوم اساسی	توضیح
پاسخ‌های درجه‌بندی شده و کُتی	پاسخ‌هایی درجه‌بندی شده هستند که با افزایش دوز دارو به تدریج افزایش می‌یابند (مثل تغییر ضربان قلب)؛ پاسخ‌هایی کُتی هستند که در یک دوز خاص عدم اثربخشی به یک اثر خاص تغییر می‌کند (مثل تبدیل آریتمی به ریتم سینوسی طبیعی) یا اگر ورای رسیدن به یک پاسخ ویژه به عنوان مثبت اندازه‌گیری شوند.
منحنی‌های درجه‌بندی شده و کُتی دوز - پاسخ	در منحنی‌های درجه‌بندی شده دوز - پاسخ، افزایش پاسخ فیزیولوژیک یا بیوشیمیایی در برابر افزایش دوز یا غلظت ترسیم می‌شود. در منحنی‌های کُتی دوز - پاسخ، افزایش درصدی از جمعیت تحت مطالعه که با بالا رفتن دوز پاسخ می‌دهند ترسیم می‌شود.
کارایی و توان	اثربخشی، اثر حداکثر E_{max} یک دارو را در حداکثر دوز قابل تحمل نشان می‌دهد در حالیکه توان، مقدار داروی (دوز یا غلظت) مورد نیاز برای ایجاد مقدار مشخصی از اثر را بیان می‌کند مانند EC_{50} برای $\frac{1}{2}$ اثر حداکثری. یک دارو ممکن است کارایی بالا اما توان پایین داشته باشد و بالعکس.
آگونیسیم و آنتاگونیسیم	توانایی فعال (آگونیسیم) یا مهار کردن (آنتاگونیسیم) یک سیستم زیستی یا اثرات آن. داروهای مختلف ممکن است اثرات بسیار متفاوتی روی گیرنده داشته باشند. این اثر ممکن است فعال کردن، فعال کردن نسبی، یا مهار عملکرد گیرنده باشد. مضافاً، اتصال ممکن است در جایگاه معمول اتصال لیگاند درون‌زاد یا در جایگاه دیگری صورت گیرد.
پیام‌دهی از خلال غشا	بسیاری از داروها روی عملکرد داخل سلولی اثر می‌کنند اما در فضای خارج سلولی به بافت هدف می‌رسند. بعضی داروها هنگام رسیدن به هدف از خلال غشای سلول انتشار یافته و روی گیرنده‌های داخل سلولی عمل می‌کنند. اکثر داروها روی گیرنده‌هایی که در سمت خارج سلولی غشای سلول واقع هستند عمل کرده و عملکرد داخل سلولی این گیرنده‌ها را از طریق پیام‌دهی خلال غشایی تغییر می‌دهند.
تنظیم گیرنده	گیرنده‌ها در تعادل پویا قرار دارند؛ در درون سلول تولید می‌شوند، در غشای سلول قرار می‌گیرند، از غشا جدا می‌گردند، و با سرعت‌های مختلف تخریب می‌شوند. این تغییرات به عنوان تنظیم افزایشی و تنظیم کاهشی تعداد گیرنده‌ها مورد توجه قرار می‌گیرند و ممکن است چند روز طول بکشد تا تثبیت گردند. تغییرات سریع‌تر (دقیقه یا ساعت) در پاسخ به آگونیسیت‌ها ممکن است در نتیجه بلوک دسترسی مولکول‌های متصل‌کننده‌ی داخل سلولی به گیرنده‌های فعال رخ دهد که منجر به تاکی فیلاکسی یا تحمل (tolerance) می‌شود.

فارما کوکینتیک

منظور از فارما کوکینتیک، تأثیر سیستم‌های زنده بر داروها می‌باشد. فرایندهای اصلی دخیل در فارما کوکینتیک شامل جذب، توزیع و حذف می‌باشند؛ استفاده مناسب از داده‌های فارما کوکینتیک و چند فرمول ساده، محاسبه دوز بارگیری و دوز نگهدارنده را ممکن می‌سازد.



واژه‌های کلیدی

نسبت بین مقدار یک دارو در بدن به غلظت آن در پلاسما یا خون. واحد: لیتر	حجم توزیع (ظاهر)
نسبت بین سرعت حذف یک دارو به غلظت آن در پلاسما یا خون. واحد: حجم در زمان مثلاً میلی لیتر در دقیقه یا لیتر در ساعت	پاکسازی (کلیرانس)
زمانی که لازم است تا غلظت یک دارو در خون یا بدون به نصف کاهش یابد. این عدد در مورد داروهایی که کینتیک حذفی درجه اول دارند، مقدار ثابتی است (صرف نظر از غلظت). واحدها: زمان	نیمه عمر
کسر یا درصدی از دوز تجویز شده دارو که به گردش خون سیستمیک می‌رسد.	فراهمی زیستی
مساحت زیر منحنی رسم شده بر مبنای غلظت دارو در برابر زمان پس از تجویز یک دوز واحد یا در فاصله زمانی یک دوزبندی واحد. واحد: غلظت × زمان مثلاً میلی گرم دقیقه در میلی لیتر.	سطح زیر منحنی (AUC)
حداکثر و حداقل غلظت یک دارو (در پلاسما یا خون) که در جریان تجویز دوزهای مکرر اندازه‌گیری می‌شود.	حداکثر و حداقل غلظت
به غلظت پلاسمایی اطلاق می‌شود که در مقادیر کمتر از آن، هیچگونه فایده بالینی مشاهده نگردد.	حداقل غلظت مؤثر (MEC)
به حذف دارو بعد از تجویز، اما قبل از رسیدن به گردش خون سیستمیک گفته می‌شود (مثلاً در جریان عبور یک داروی خوراکی از دیواره روده، خون باب، و کبد).	اثر عبور اول، حذف قبل از ورود به گردش خون سیستمیک
در فارما کوکینتیک، به وضعیتی گفته می‌شود که در آن، متوسط مقدار تام یک دارو در بدن، با گذشت چندین دوره دوزبندی، تغییر نکند (یعنی سرعت ورودی دارو معادل سرعت حذف آن باشد).	وضعیت پایدار (Steady state)
این اصطلاح اغلب معادل فارما کوکینتیک به کار می‌رود، که شامل جذب، توزیع و حذف دارو است. گاهی در معنای محدودتر برای اشاره به حذف دارو به کار می‌رود.	توزیع زیستی (Biodisposition)

غلظت مؤثر دارو

غلظت مؤثر دارو، به غلظت دارو در محل گیرنده گفته می‌شود. در بیماران، اندازه‌گیری غلظت دارو در خون بسیار آسان‌تر است. به استثنای داروهایی که به طور موضعی مصرف می‌شوند، معمولاً غلظت [دارو] در جایگاه گیرنده با غلظت دارو در پلاسما یا خون کامل در حالت تعادل، متناسب است. غلظت پلاسمایی تابعی از سرعت ورود دارو (از طریق جذب) به پلاسما، سرعت توزیع به بافت‌های محیطی (از جمله عضو هدف)، و سرعت حذف یا دفع از بدن می‌باشد. اگر سرعت ورود مشخص باشد، مابقی عوامل را می‌توان با استفاده از دو پارامتر اصلی تعیین کرد: **حجم توزیع ظاهری** (V_d) و **پاکسازی**^۱ (کلیرانس، CL). این پارامترها در مورد هر دارو در هر بیمار منحصر به فرد هستند، ولی آنها در جمعیت‌های بزرگ مقادیر متوسط دارند که می‌تواند برای پیش‌بینی غلظت‌های دارویی به کار می‌رود.

حجم توزیع

حجم توزیع (V_d)، مقدار دارو را در بدن با غلظت پلاسمایی با معادله زیر ارتباط می‌دهد:

$$V_d = \frac{\text{مقدار دارو در بدن}}{\text{غلظت پلاسمایی دارو}} \quad (۱) \quad \text{(واحدها بر حسب حجم هستند)}$$

پارامتر محاسبه شده برای حجم توزیع، معادل فیزیکی مستقیم ندارد. به همین دلیل V_d ظاهری گفته می‌شود. از آنجا که اندازه‌ی کمپارتمان‌هایی که دارو در آنها ممکن است توزیع شود، می‌تواند با اندازه بدن تغییر کند، V_d گاهی اوقات به صورت V_d به ازای هر کیلوگرم وزن بدن V_d/kg بیان می‌شود. حجم توزیع دارویی که به طور کامل در فضای پلاسمایی محصور می‌ماند (شکل ۱-۳) مساوی با حجم پلاسما خواهد بود (در حدود ۴٪ وزن بدن). حجم توزیع داروهایی که در حالت عادی به پروتئین‌های پلاسما مثل آلبومین متصل می‌شوند با بیماری کبدی (از طریق کاهش تولید پروتئین) و بیماری کلیوی (از طریق اتلاف ادراری

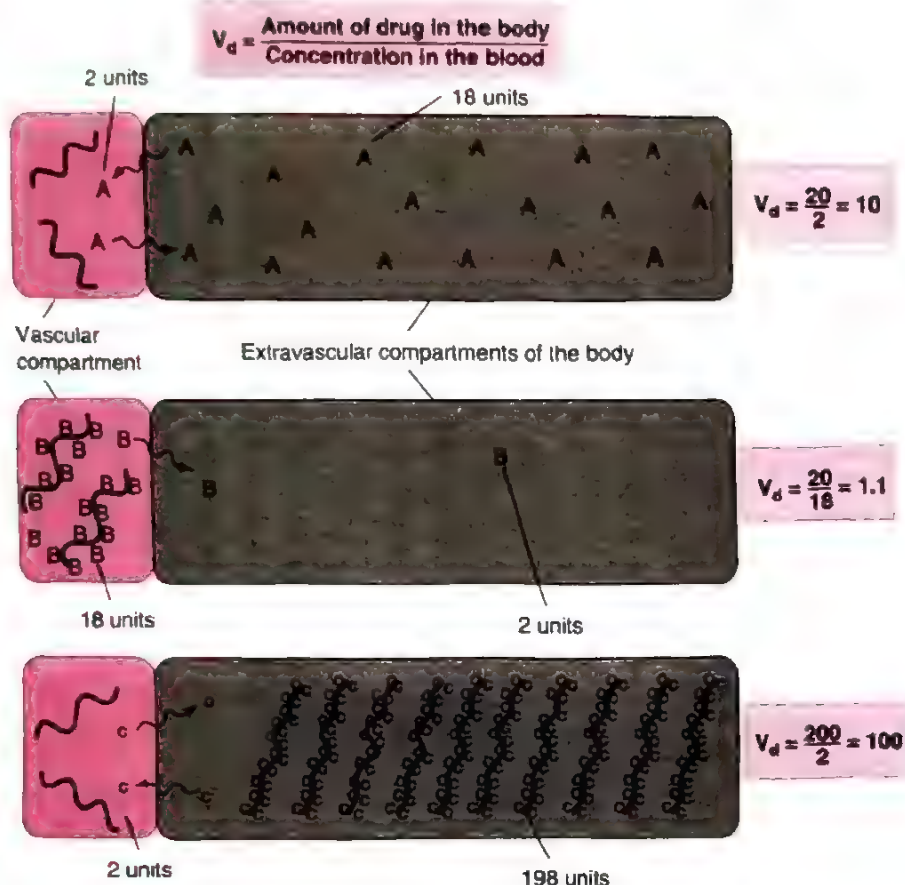
پروتئین) قابل تغییر است. از سوی دیگر، اگر یک دارو به بافت‌های محیطی قویاً متصل شود، علی‌رغم مقدار زیاد کل دارو در بدن، غلظت پلاسمایی ممکن است بسیار پایین باشد. در نتیجه، ممکن است حجم توزیع از حجم فیزیکی کل بدن بسیار بیشتر باشد. به عنوان مثال، در یک فرد با حجم بدن ۷۰ لیتر، V_d برای داروی کیناکرین ۵۰۰۰۰ لیتر می‌باشد.

پاکسازی (کلیرانس)

پاکسازی (CL)، سرعت حذف را با غلظت پلاسمایی ارتباط می‌دهد:

$$CL = \frac{\text{سرعت حذف دارو}}{\text{غلظت پلاسمایی دارو}} \quad (۲) \quad \text{(واحدها بر حسب حجم در واحد زمان)}$$

در مورد دارویی که حذف آن از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کند، پاکسازی ثابت است؛ یعنی نسبت سرعت حذف به غلظت پلاسمایی در طیف گسترده‌ای از غلظت پلاسمایی مقدار ثابتی می‌باشد (شکل ۲-۳). همانند V_d ، پاکسازی گاهی به صورت CL در کیلوگرم وزن بدن بیان می‌شود. دامنه پاکسازی برای داروهای مختلف، از بخش کوچکی از جریان خون تا حداکثر جریان تام خون به عضو دخیل در حذف، متغیر است. پاکسازی به نوع دارو، جریان خون و وضعیت عضو دخیل در حذف در یک بیمار بستگی دارد. پاکسازی یک داروی مشخص توسط یک عضو، برابر است با حاصل ضرب قابلیت برداشت آن دارو توسط آن عضو در سرعت تحویل دارو به آن عضو. بنابراین، پاکسازی دارویی که به نحو مؤثری توسط یک عضو برداشت می‌شود (یعنی با عبور از عضو مربوطه خون کاملاً از دارو پاک می‌شود) اغلب محدود به جریان خون است. برای چنین دارویی، پاکسازی تام از بدن، تابعی از جریان خون عضو حذف‌کننده است و جریان خون آن عضو عامل محدودکننده پاکسازی دارو می‌باشد. در این وضعیت، سایر شرایط (بیماری قلبی یا داروهای دیگری که بر جریان خون اثر می‌گذارند)، ممکن است بیش از بیماری‌های آن عضو، بر پاکسازی اثر گذارند.



شکل ۱-۳. تأثیر اتصال دارو بر حجم توزیع. داروی A به ماکرومولکولها (خطوط موجدار پررنگ) در فضاهای عروقی یا خارج عروقی متصل نمی‌شود و آزادانه بین این دو فضا منتشر می‌شود. اگر ۲۰ واحد از این دارو به بدن وارد شود، در حالت پایدار، ۲ واحد در خون باقی می‌ماند. از سوی دیگر، داروی B به شدت به پروتئین‌های پلاسمايي متصل می‌شود. در حالت تعادل، فقط ۲ واحد از این دارو به فضای خارج عروقی می‌رود و ۱۸ واحد همچنان در خون باقی می‌ماند. در هر دو حالت، مقدار کل دارو در بدن یکسان است (۲۰ واحد)، اما حجم ظاهری توزیع بسیار متفاوت می‌باشد. داروی C به شدت به مولکولها در بافت‌های محیطی متصل می‌شود، به گونه‌ای که دوز تام بیشتر (۲۰۰ واحد) برای دستیابی به غلظت پلاسمایی قابل اندازه‌گیری لازم است. در حالت تعادل، ۱۹۸ واحد در بافت‌های محیطی و فقط ۲ واحد در پلاسما یافت می‌شود، به گونه‌ای که حجم توزیع محاسبه شده بیش از حجم فیزیکی سیستم است.

نیمه عمر

نیمه عمر ($t_{1/2}$) یک پارامتر غیرمستقل است و کاملاً به حجم توزیع و پاکسازی بستگی دارد. نیمه عمر نیز همانند پاکسازی برای داروهایی که از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کنند ثابت است. نیمه عمر را می‌توان با توجه به نمودار سطح خونی - زمان (شکل ۴-۱) یا از رابطه زیر به دست آورد:

$$(t_{1/2}) = \frac{0.693 \times V_d}{CL} \quad (3) \quad (\text{واحد بر حسب زمان است})$$

توجه داشته باشید برای داروهایی که از کینتیک حذف درجه صفر تبعیت می‌کنند (شکل ۳-۱، سمت راست) سرعت حذف ثابت است و پاکسازی ثابت نیست.

حفظ مهارت ۱: حذف درجه صفر (فصل ۱ را ببینید)

اکثر داروهایی که در طب بالینی استفاده می‌شوند از کینتیک درجه اول که در متن آمده است تبعیت می‌کنند. سه داروی مهم را نام ببرید که چنین نیستند. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

خون سیستمیک کاهش می‌یابد. حتی در مورد داروهایی که فراهمی‌زیستی برابر دارند، زمان ورود به گردش خون سیستمیک ممکن است متفاوت باشد که به فرمولاسیون دارو و سایر عوامل بستگی دارد. برای احتساب چنین عواملی، غلظتی از دارو که در پلاسما ظاهر می‌شود با مرور زمان تلفیق می‌گردد تا سطح زیر منحنی غلظت پلاسمایی تلفیقی تام به دست آید (AUC، شکل ۳-۴).

برداشت

برداشت یک دارو توسط یک عضو با نسبت برداشت^۲ مشخص می‌شود؛ یعنی درصدی از دارو که حین عبور خون مشروب کننده آن عضو از خون برداشت می‌شود (شکل ۳-۵). بعد از برقراری غلظت پلاسمایی پایدار، نسبت برداشت، معیاری از حذف دارو توسط یک عضو می‌باشد.

داروهایی که نسبت برداشت کبدی بالایی دارند، اثر عبور اول زیادی خواهند داشت؛ فراهمی‌زیستی این داروها بعد از تجویز خوراکی، پایین می‌باشد.

حفظ مهارت ۲: اثر عبور اول

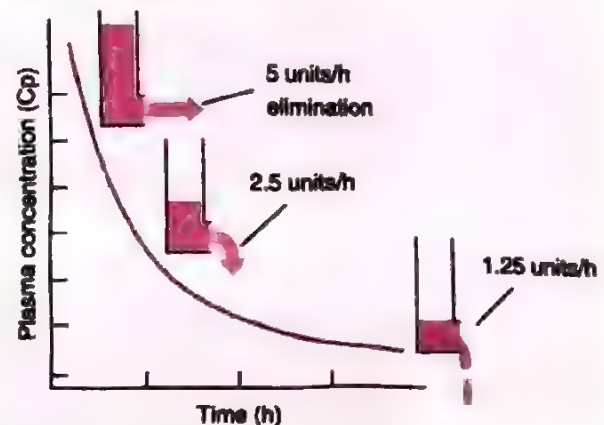
(فصل ۱ را ببینید)

در تصویر خوراکی احتمال بیشتری برای قرار گرفتن در معرض اثر عبور اول و در نتیجه فراهمی‌زیستی پایین وجود دارد. کدام عضوهای بدن در این اثر دخیل هستند؟ پاسخ در پایان فصل آمده است.

رژیم‌های تجویز دارو

یک رژیم دارویی، طرحی برای تجویز دارو در یک دوره زمانی است. اگر یک رژیم دارویی مناسب باشد، سطح درمانی دارو در خون حاصل می‌شود و از حداقل غلظت سمی فراتر نمی‌رود. برای حفظ غلظت پلاسمایی در یک محدوده مشخص در طول مدت درمان طولانی، از برنامه دوز

Rate of elimination = CL x Cp



شکل ۳-۲. پاکسازی اکثر داروها در طیف وسیعی از غلظت پلاسمایی ثابت است. از آنجایی که سرعت حذف برابر با حاصل ضرب پاکسازی در غلظت پلاسمایی است، حذف در ابتدا سریع بوده و با کاهش غلظت از سرعت آن کاسته می‌شود.

اطلاع از هر دو متغیر اولیه (CL و V_d) برای پیش‌بینی تغییرات نیمه‌عمر لازم است. تأثیر بیماری، سن و سایر متغیرها بر پاکسازی یک دارو، بسیار بیشتر از حجم توزیع آن می‌باشد. نیمه‌عمر، سرعت افزایش غلظت خونی را در جریان تزریق وریدی^۱ ثابت و افت آن را بعد از قطع تجویز تعیین می‌کند (شکل ۳-۳). اثر بالینی یک دارو در غلظت پایدار ۹۰-۸۷ درصد، تفاوتی با اثر آن در وضعیت پایدار ندارد؛ بنابراین پس از تجویز مرتب یک دارو به مدت ۳ تا ۴ برابر نیمه‌عمر آن، انتظار داریم اثری مشابه با تجویز طولانی‌مدت و رسیدن آن به وضعیت پایدار به دست آید.

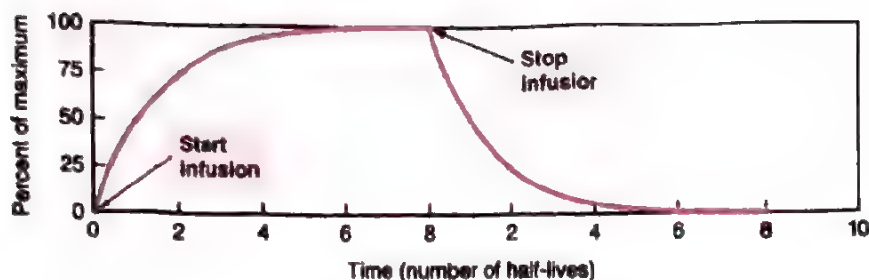
فراهمی‌زیستی

فراهمی‌زیستی^۲ دارو کسری (F) از دوز دارو است که به گردش خون سیستمیک می‌رسد. فراهمی‌زیستی در تجویز داخل وریدی، ۱۰۰٪ است. در پی تجویز از سایر راه‌ها، فراهمی‌زیستی عموماً با جذب ناکافی (و در روده، بیرون راندن دارو توسط ناقلین روده‌ای)، متابولیسم عبور اول، یا هرگونه توزیع به سایر بافت‌ها قبل از ورود دارو به گردش

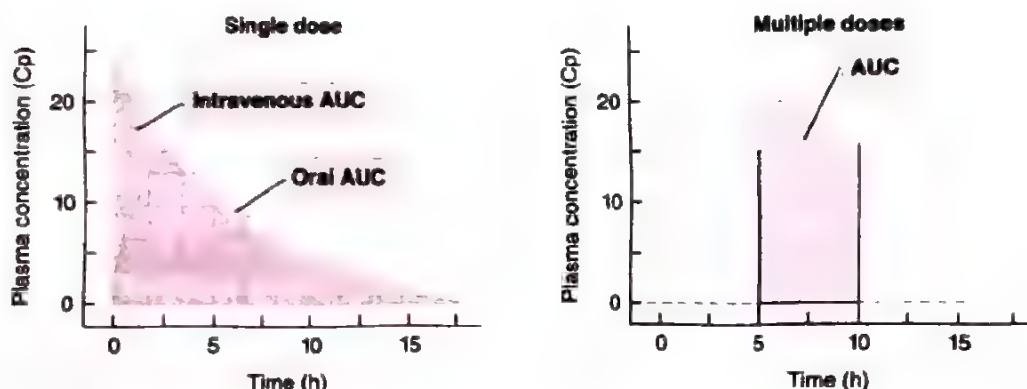
1- infusion

2- bioavailability

3- extraction ratio



شکل ۳-۳. نمودار غلظت پلاسمایی یک دارو (به شکل درصدی از حداکثر رسم شده است) که به صورت تزریق داخل وریدی پیوسته به مدت ۸ نیمه عمر تجویز و سپس متوقف شده است. غلظت با گذشت زمان، به تدریج افزایش می یابد و همواره به ۵۰٪ وضعیت پایدار بعد از ۱ نیمه عمر، ۷۵٪ بعد از ۲ نیمه عمر، ۸۷/۵٪ بعد از ۳ نیمه عمر، و به همین ترتیب خواهد رسید. افت غلظت پس از توقف تجویز، از همین الگو تبعیت می کند (۵۰٪ بعد از ۱ نیمه عمر، ۲۵٪ بعد از ۲ نیمه عمر). منحنی دارای مجانب در هر دو بازوی صعودی و نزولی، از مشخصات داروهای واجد کینتیک درجه اول است.



شکل ۳-۴. سطح زیر منحنی (AUC) برای محاسبه فراهمی زیستی یک دارو به کار می رود. AUC را می توان براساس مطالعات تک دوزی (چپ) یا اندازه گیری های چند دوزی (راست) محاسبه کرد. فراهمی زیستی براساس فرمول (وریدی) AUC / (راه تجویز) AUC محاسبه می شود.

معادله ۲) است:

$$(۴) \quad \text{غلظت پلاسمایی مطلوب} \times \text{پاکسازی} = \text{سرعت دوزبندی فراهمی زیستی}$$

توجه کنید که حجم توزیع در محاسبه سرعت دوزبندی نگه دارنده دخالت ندارد. سرعت تنظیم دوز برای دوز نگه دارنده برابر است با متوسط دوز در واحد زمان. در هنگام محاسبه رابطه فوق، مطمئن شوید که واحدها با یکدیگر هماهنگ هستند. به عنوان مثال، اگر پاکسازی برحسب mL

نگهدارنده^۱ استفاده می شود. اگر پزشک بخواهد سطح پلاسمایی مطلوب را به سرعت ایجاد کند، از دوز بارگذاری^۲ استفاده می کند تا حجم توزیع دارو، "انباشته" شود. در شرایط بهینه، برای ارائه رژیم دارویی مناسب، اطلاع از حداقل غلظت درمانی، حداقل غلظت سمی، پاکسازی و حجم توزیع دارو لازم است.

الف) دوز نگهدارنده

از آن جایی که سرعت نگهدارنده تجویز دارو، معادل سرعت حذف در حالت پایدار است (که این تعریف حالت پایدار می باشد)، تنظیم دوز نگهدارنده، عملکردی از پاکسازی (از

$$(۵) \quad \text{غلظت پلاسمایی مطلوب} \times \text{حجم توزیع} = \text{دوز بارگذاری} \div \text{فراهمی زیستی}$$

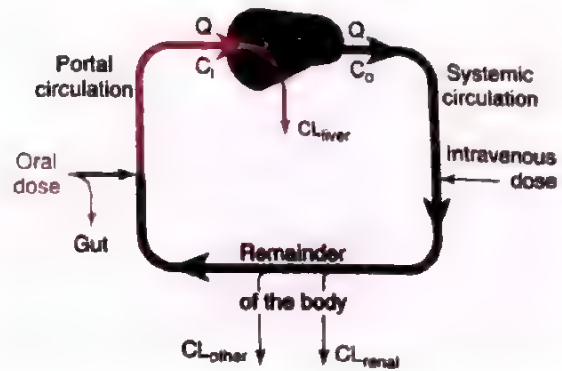
توجه کنید که پاکسازی در این رابطه وارد نمی‌شود. اگر دوز بارگذاری بسیار زیاد باشد (حجم توزیع خیلی بیشتر از حجم خون باشد)، دوز را باید آهسته تجویز کرد تا به علت، سطح پلاسمایی بسیار بالا در مرحله توزیع از سمیت جلوگیری شود.

پنج‌جره درمانی

پنج‌جره درمانی فاصله ایمنی است که بین حداقل غلظت درمانی و حداقل غلظت سمی یک دارو وجود دارد. این مفهوم برای تعیین دامنه سطح پلاسمایی قابل قبول حین طرح رژیم تجویز دارو به کار می‌رود. در نتیجه، حداقل غلظت مؤثر نشانگر حداقل سطح پلاسمایی مطلوب یک دارو، و حداقل غلظت سمی نشانگر حداکثر سطح پلاسمایی مجاز یک دارو می‌باشد. به عنوان مثال، محدوده غلظت درمانی تیوفیلین ۸-۲۰ mg/L می‌باشد اما ممکن است در غلظت‌های بالای ۱۵ mg/L سمی باشد. به همین سبب می‌توان پنج‌جره درمانی برای یک بیمار را در محدوده ۸-۱۶ mg/L تثبیت کرد (شکل ۶-۳). متأسفانه غلظت‌های درمانی و سمی برخی داروها، به حدی در میان بیماران متفاوت است که پیش‌بینی پنج‌جره درمانی برای یک بیمار مفروض، غیرممکن می‌باشد. در رابطه با چنین داروهایی، باید با عیارستجی برای هر فرد دوز دارو تعیین شود.

تعدیل دوز در مواردی که حذف دارو بر اثر بیماری تغییر می‌یابد

بیماری کلیوی یا کاهش برون‌ده قلبی، اغلب پاکسازی داروهایی را که به عملکرد کلیوی بستگی دارد، کاهش می‌دهد. تغییر پاکسازی در اثر بیماری کبدی، شیوع کمتری دارد، اما ممکن است روی دهد. هنگامی که جریان خون کبد مثلاً به علت نارسایی قلب، سیروز شدید، یا سایر اشکال بیماری کبدی کاهش می‌یابد اختلال پاکسازی کبدی (برای داروهایی که برداشت کبدی بالایی دارند) رخ می‌دهد. از آنجایی که در حذف دارو اهمیت دارد، ارزیابی عملکرد کلیه



شکل ۵-۳. اصول برداشت دارو توسط اعضا و اثر عبور اول نشان داده شده است. بخشی از دوز خوراکی در روده از طریق مدفوع یا متابولیسم و در کبد با متابولیسم، قبل از ورود به گردش خون سیستمیک از دست می‌رود. به این فرایند اثر عبور اول گفته می‌شود. میزان دارویی که توسط کبد از خون برداشت می‌شود، برابر است با حاصل ضرب جریان خون در مابه‌التفاوت غلظت دارو در خون ورودی و خروجی، یعنی: $CL = Q \times (C_i - C_o)$ ؛ پاکسازی.

در دقیقه است، سرعت تجویز دارو، در هر دقیقه به دست می‌آید. برای درمان درازمدت، تجویز خوراکی مطلوب است؛ لذا دارو باید ترجیحاً یک بار در روز یا تعداد دفعات اندک در روز تجویز شود. اندازه دوز روزانه (دوز در دقیقه $\times 60$ دقیقه به ازای هر ساعت $\times 24$ ساعت به ازای هر روز) بسط ساده داده‌های فوق است. تعداد دوز لازم در هر روز، به نیمه‌عمر دارو و تفاوت بین حداقل غلظت درمانی و سمی بستگی دارد. (به گفتار پنج‌جره درمانی که در زیر می‌آید رجوع کنید).

اگر بخواهیم در هر لحظه از زمان، غلظت دارو بالاتر از حداقل سطح درمانی بماند، می‌توان یک دوز بزرگ را در فواصل طولانی یا دوزهای کوچکتر را در فواصل کوتاه‌تر تجویز کرد. اگر تفاوت بین غلظت‌های سمی و درمانی اندک باشد، تجویز دوزهای کوچک در فواصل کوتاه، برای اجتناب از سمیت لازم است.

ب) دوز بارگذاری

اگر بخواهیم غلظت درمانی به سرعت حاصل شود و حجم توزیع زیاد باشد، دوز بارگذاری در آغاز درمان باید تجویز گردد. مقدار آن از رابطه زیر به دست می‌آید:

دوز متعارف ۲۰۰mg در روز است، میزان حذف کبدی و کلیوی دارو هر یک ۱۰۰mg/d می‌باشد. بنابراین، دوز اصلاح‌شده در یک بیمار با پاکسازی کراتینین ۲۰mL/min چنین محاسبه می‌شود:

$$(۷) \text{ (کلیه)} \left(\frac{۲۰ \text{ mL/min}}{۱۰۰ \text{ mL/min}} \right) + ۱۰۰ \text{ mg/d (کبد)} = ۱۰۰ \text{ mg/d}$$

$$\text{دوز} = ۱۰۰ \text{ mg/d} + ۲۰ \text{ mg/d} = ۱۲۰ \text{ mg/d}$$

کارکرد کلیه با بسیاری از بیماری‌ها تغییر می‌کند و اغلب در افراد مسن‌تر کاهش می‌یابد. پاکسازی کراتینین را می‌توان مستقیماً اندازه‌گیری کرد اما این کار مستلزم اندازه‌گیری دقیق غلظت کراتینین سرم و کراتینین تام ادرار برحسب زمان می‌باشد. یک راه ساده‌تر که فقط نیازمند اندازه‌گیری کراتینین سرم (S_{Cr}) (یا پلاسما) می‌باشد استفاده از یک معادله است. چنین معادله‌ای که به طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرد معادلهٔ کاکرافت - گالت^۱ می‌باشد:

$$CL_{Cr} \text{ (mL/min)} = \frac{(۱۴۰ - \text{سن}) \times \text{وزن بدن (kg)}}{۷۲ \times S_{Cr}} \quad (۸)$$

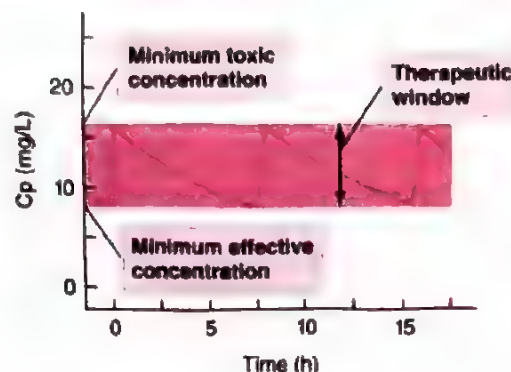
در زنان، نتیجه را در عدد ۰/۸۵ ضرب می‌کنیم. معادلهٔ مشابه برای GFR معادلهٔ MDRD می‌باشد:

$$GFR \text{ (mL/min/1.73m}^2 \text{ بدن)} = \frac{(۱۷۵ \times (۰/۷۲۲ \text{ باشد اگر خانم باشد}) \times (۱/۲۱۲ \text{ باشد اگر آفریقایی - آمریکایی باشد}))}{S_{Cr}^{۱/۱۵۴} \times \text{سن}^{۰/۲۰۳}} \quad (۹)$$

$$= \frac{(۱۷۵ \times (۰/۷۲۲ \text{ باشد اگر خانم باشد}) \times (۱/۲۱۲ \text{ باشد اگر آفریقایی - آمریکایی باشد}))}{S_{Cr}^{۱/۱۵۴} \times \text{سن}^{۰/۲۰۳}}$$

سؤالات

۱. آقای جونز عملکرد کلیه‌ی صفر دارد و تحت همودیالیز و در انتظار پیوند کلیه است. او به علت تیپ دو دیابت قندی متفورمین مصرف می‌کند که قبلاً در دوز ۵۰۰mg دو بار در روز خوراکی (زمانی که عملکرد کلیه کافی بود) ثابت شده بود. غلظت پلاسمایی در این دوز با عملکرد کلیه نرمال ۱/۴mg/L است. او ۱۰ روز است روی دیالیز است و شک به مسمومیت با متفورمین وجود دارد یک نمونه خون که الان گرفته شده غلظت ۴/۲mg/L از متفورمین را نشان



شکل ۶-۳. پنجرهٔ درمانی برای تنوفیلین در یک بیمار عادی. حداقل غلظت مؤثر در این بیمار ۸mg/L و حداقل غلظت سمی ۱۶mg/L است. پنجرهٔ درمانی با رنگ خاکستری مشخص شده است. برای حفظ غلظت پلاسمایی (C_p) در محدودهٔ پنجره، دارو باید حداقل یکبار در هر نیمه‌عمر (۷/۵ ساعت در این بیمار) تجویز شود، زیرا حداقل غلظت مؤثر نصف حداقل غلظت سمی است و C_p به ازای هر نیمه‌عمر ۵۰٪ کاهش می‌یابد. (توجه: این مفهوم برای داروهای که به شکل عادی و رهش سریع تجویز می‌شوند کاربرد دارد. داروهای آهسته‌رهش را اغلب می‌توان در فواصل طولانی‌تر تجویز کرد.)

برای تنظیم دوز تخمینی در بیماران مهم است. مهم‌ترین متغیر کلیوی در حذف دارو GFR است و پاکسازی کراتینین CL_{Cr} یک تخمین مناسب از GFR است. دوز مورد نیاز برای یک بیمار مبتلا به اختلال کلیوی برابر است با حاصل ضرب میانگین دوز لازم (در یک فرد با عملکرد طبیعی کلیه) در نسبت پاکسازی کراتینین بیمار به پاکسازی کراتینین طبیعی (در حدود ۱۰۰mL/min یا ۶L/h در فرد بالغ جوان).

$$(۶) \text{ پاکسازی کراتینین بیمار} \times \text{میانگین دوز} = \text{دوز اصلاح‌شده}$$

در این رویکرد ساده‌شده، سایر راه‌های غیرکلیوی پاکسازی که ممکن است قابل توجه باشد لحاظ نشده است. اگر بخشی از یک دارو از راه کلیه و بخش دیگر آن از سایر راه‌ها پاکسازی شود، رابطهٔ فوق را باید برای آن بخش از دوز به کار برد که توسط کلیه حذف می‌گردد. به عنوان مثال، اگر ۵۰٪ دارو توسط کلیه و ۵۰٪ توسط کبد پاکسازی می‌شود، و

داده می‌شود. غلظت پلاسمایی (C_p) اندازه‌گیری شده در جدول زیر نشان داده شده است:

زمان بعد از آغاز انفوزیون (h) ساعت	غلظت پلاسمایی (mg/L)
۱	۰/۸
۲	۱/۲
۸	۳
۱۰	۳/۶
۲۰	۳/۸۴
۲۰	۴

از این داده‌ها چه نتیجه‌ای گرفته می‌شود؟

الف) پاکسازی $2L/h$ است.

ب) دو برابر شدن سرعت انفوزیون منجر به غلظت

پلاسمایی $16mg/L$ در ۴۰ ساعت می‌شود.

ج) حذف از کینتیک درجه صفر تبعیت می‌کند.

د) نیمه عمر ۸ ساعت است.

ه) حجم توزیع، ۳۰ لیتر است.

۵. شما تنها پزشک درمانگاهی هستید که به علت طوفان و

سیل شدید ارتباطش با دنیای خارج قطع شده است. یک

دختر ۱۵ ساله به دلیل ویز شدید آسمی، به درمانگاه

منتقل شده است. به علت عدم دسترسی به سایر داروها

شما تصمیم به تجویز تتوفیلین داخل وریدی می‌گیرید.

میانگین پارامترهای فارماکوکینتیک تتوفیلین عبارتند از:

$V_d = 35L$ ؛ $CL = 48mL/min$ ؛ $t_{1/2} = 8h$. اگر تزریق

داخل وریدی تتوفیلین با سرعت $0.48mg/min$ آغاز شود،

چه مدت زمان برای ایجاد ۹۳/۷۵٪ از غلظت پلاسمایی

پایدار لازم است؟

الف) در حدود ۴۸ دقیقه

ب) در حدود ۷/۴ ساعت

ج) در حدود ۸ ساعت

د) در حدود ۲۴ ساعت

ه) در حدود ۳۲ ساعت

۶. یک مکانیک بازنشسته ۷۴ ساله به علت انفارکتوس

میوکارد و آریتمی قلبی شدید در بیمارستان بستری شده

می‌دهد. پاکسازی متفورمین در آقای جونز زمانی که

عملکرد کلیه‌اش نرمال بوده چقدر بوده است؟

الف) $238L/d$

ب) $29/8L/h$

ج) $2L/d$

د) $238L/h$

ه) $30L/min$

۴. خانم اسمیت یک خانم ۵۵ ساله مبتلا به پنومونی است

که با توبرامایسین $150mg$ داخل وریدی درمان می‌شود.

پس از ۲۰ دقیقه غلظت پلاسمایی اندازه‌گیری می‌شود و

$2mg/L$ است. با فرض عدم حذف دارو در ۲۰ دقیقه، حجم

توزیع ظاهری توبرامایسین در خانم اسمیت چقدر است؟

الف) $3L/min$

ب) $3L$

ج) $50L$

د) $7L$

ه) $0.1mg/min$

۳. گیاه St John's wort یک داروی گیاهی مشهور است،

یک القاگر قوی آنزیم‌های CYP3A4 فاز I کبدی است.

وراپامیل و فنی‌توئین هر دو با متابولیسم کبدی از بدن پاک

می‌شوند. وراپامیل پاکسازی $1/5L/min$ ، تقریباً معادل

جریان خون کبدی دارد در حالیکه فنی‌توئین پاکسازی

$0.1L/min$ دارد. براساس این واقعیت کدامیک از عبارات

زیر درست‌تر است؟

الف) St John's wort نیمه عمر فنی‌توئین و وراپامیل را

افزایش می‌دهد.

ب) St John's wort حجم توزیعی سوبستراهای

CYP3A4 را کاهش می‌دهد.

ج) St John's wort دفع کبدی فنی‌توئین را کاهش

می‌دهد.

د) St John's wort اثر گذر اول وراپامیل را کاهش

می‌دهد.

ه) St John's wort پاکسازی فنی‌توئین را افزایش

می‌دهد.

۴. یک مرد ۵۵ ساله با آرتريت روماتوئید شدید در یک تریال

داروی سرکوب ایمنی شدید داوطلبانه شرکت کرده است.

این دارو به صورت انفوزیون داخل وریدی مداوم $8mg/h$

مردمک‌های وی کوچک (pinpoint) می‌باشد. دوست بیمار بیان می‌کند که او دوز بالای مورفین را ۶ ساعت قبل به خودش تزریق کرده است. آنالیز فوری خون، سطح خونی مورفین را 0.25 mg/L نشان می‌دهد. اگر فرض کنیم که در این بیمار، نیمه‌عمر مورفین ۳ ساعت و حجم توزیع مورفین ۲۰۰ لیتر باشد، ۶ ساعت قبل بیمار چه مقدار مورفین تجویز کرده بوده است؟

الف) 25 mg

ب) 50 mg

ج) 100 mg

د) 200 mg

ه) این داده‌ها برای پاسخ کافی نیست.

۱۰. جنتامایسین یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی، گهگاه به صورت دوز بولوس داخل وریدی متناوب، ۱۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز تجویز می‌شود تا به غلظت پلاسمايي هدف حدود 5 mg/L برسد. پاکسازی جنتامایسین (در یک فرد 70 kg $5/4 \text{ L/h}$) تقریباً به طور کامل از راه پالایش گلومرولی است. اگر پاکسازی کراتینین در یک بیمار $\frac{1}{3}$ مقدار طبیعی باشد، کدام رژیم زیر برای او مفید است؟

الف) 20 mg سه بار در روز

ب) 33 mg سه بار در روز

ج) 72 mg سه بار در روز

د) 100 mg دو بار در روز

ه) 150 mg دو بار در روز

پاسخ‌ها

۱. سوالات آزمون اغلب اطلاعاتی بیش از حد نیاز ارائه می‌دهد. برای امتحان توانایی دانشجو در طبقه‌بندی و سازماندهی داده‌ها در سؤال ۱، داده‌های ارائه شده برای آقای جونز در دیالیز نامتناسب است حتی اگر گزینه الف، 238 L/d پاکسازی درست در زمانی که دیالیز می‌شود باشد. طبق تعریف، پاکسازی با تقسیم سرعت حذف بر غلظت پلاسمايي محاسبه می‌شود:

پاسخ گزینه «ب» است.

سرعت (حذف) = سرعت خروج در وضعیت ثبات = سرعت ورود

است. شما برای اصلاح آریتمی تصمیم به تجویز لیدوکائین می‌گیرید.

تزریق پیوسته داخل وریدی لیدوکائین با سرعت 1.92 mg/min در ساعت ۸ صبح آغاز می‌شود. میانگین پارامترهای فارماکوکینتیک لیدوکائین عبارتند از: $t_{1/2} = 1.4 \text{ h}$; $\text{CL} = 640 \text{ mL/min}$; $\text{V}_d = 77 \text{ L}$ غلظت

پلاسمايي پایدار مورد انتظار چقدر است؟

الف) 40 mg/L

ب) 2 mg/L

ج) 0.25 mg/L

د) 7.2 mg/L

ه) 3.46 mg/L

۷. یک داروی جدید تحت مطالعه در تریال فاز I است. دیده شده که این مولکول قویاً توسط بافت‌های خارج سلولی برداشت می‌شود بنابراین مقدار نهایی کلی در کمپارتمان خارج عروقی در وضعیت ثبات ۱۰۰ برابر مقدار باقیمانده در پلاسماي خون است. حجم توزیع احتمالی در فرد فرضی با ۸ لیتر خون و ۴ لیتر پلاسما کدامیک است؟

الف) داده‌ها برای محاسبه کافی نمی‌باشد.

ب) ۸ لیتر

ج) $14/14$ لیتر

د) ۱۰۰ لیتر

ه) 4.4 لیتر

۸. یک بیمار خانم ۶۳ ساله در واحد مراقبت‌های ویژه به تزریق وریدی مداوم پروکائین امید نیاز دارد. نیمه‌عمر این دارو ۲ ساعت است. تزریق وریدی مداوم در ساعت ۹ صبح آغاز می‌شود. در ساعت ۱ بعدازظهر همان روز، غلظت خونی دارو 2 mg/L می‌باشد. غلظت دارویی پایدار - مثلاً بعد از ۱۶ ساعت یا بیشتر - کدام است؟

الف) 2 mg/L

ب) 4 mg/L

ج) 6 mg/L

د) 9.9 mg/L

ه) 15 mg/L

۹. یک مرد ۳۰ ساله در وضعیت کوماي عمیق به اورژانس منتقل شده است. تنفس بیمار شدیداً سرکوب شده و

(CL=Dosing rate/LP) که برابر ۲L/h است. حجم توزیع می‌تواند از معادله نیمه عمر $t_{1/2} = 0.693 \times V_d / CL$ به دست آید و برابر با ۱۱/۵ می‌شود. این دارو از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کند که با رویکرد پیشرونده غلظت پلاسمایی وضعیت پایدار نشان داده شده است. جواب «الف» است.

۵. رسیدن دارو به غلظت پلاسمایی پایدار در جریان تزریق وریدی پیوسته، یک منحنی مشخص دارد (شکل ۳-۳) که ابتدا به سرعت صعود و سپس به یک کفه می‌رسد. غلظت بعد از یک نیمه عمر به ۵۰٪ وضعیت پایدار، بعد از دو نیمه عمر به ۷۵٪، بعد از سه نیمه عمر به ۸۷/۵٪ و بعد از چهار نیمه عمر به ۹۳/۷۵٪ می‌رسد و به همین ترتیب، تفاوت بین سطح کنونی آن و ۱۰۰٪، با هر نیمه عمر نصف می‌شود. پاسخ گزینه «ه» است (۳۲h یا ۴ نیمه عمر).

۶. دارو به صورت تزریق داخل وریدی مداوم تجویز می‌شود و غلظت پلاسمایی دارو در وضعیت پایدار (C_{pss}) برای دارویی که به شکل داخل وریدی مداوم تجویز می‌گردد در معادله سؤال یک آمده است. بنابراین:

پاکسازی × سطح پلاسمایی در وضعیت پایدار = دوز
 $1/92 \text{ mg/min} = C_{pss} \times CL$
 بعد از دوباره نویسی فرمول به این شکل داریم:

$$C_{pss} = \frac{1/92 \text{ mg/min}}{CL}$$

$$C_{pss} = \frac{1/92 \text{ mg/min}}{640 \text{ mL/min}}$$

$$C_{pss} = 0.003 \text{ mg/mL یا } 3 \text{ mg/L}$$

پاسخ صحیح گزینه «ب» می‌باشد.

۷. Z را مقدار در پلاسمای خون در نظر بگیریم. اگر مقدار در باقی بدن ۱۰۰ برابر بیشتر باشد، مقدار کل در بدن ۱۰۱Z است. غلظت در پلاسمای خون (C_p) $Z/4L$ است براساس تعریف پاسخ «ه» است.

$$V_d = \frac{101Z}{Z/4L} = 101 \times 4L = 404L$$

$$\text{مقدار در بدن} / \text{غلظت پلاسمای} = (V_d) \text{ حجم توزیع}$$

$$CL = \frac{\text{rate in}}{C_p (ss)} = \frac{1000 \text{ mg/24h}}{1/4 \text{ mg/L}}$$

$$CL = 29/8L/h$$

۲. حجم توزیع (V_d) حجم ظاهری است که دوز بارگیری در آن توزیع می‌شود و با تقسیم دوز بر غلظت پلاسمایی محاسبه می‌شود: پاسخ گزینه «ج» است.

$$V_d = \frac{\text{دوز بارگیری}}{C_p}$$

$$V_d = \frac{150 \text{ mg}}{3 \text{ mg/L}}$$

$$V_d = 50L$$

۳. القای آنزیم‌های متابولیزه کننده فاز I، نیمه عمر سوسترهای این آنزیم‌ها را کاهش می‌دهد. القای آنزیم P450 هیچ اثری بر حجم توزیع ندارد. دفع کبدی، اثرگذر اول و پاکسازی برای سوسترهای CYP3A4 با القاکننده‌ها افزایش می‌یابد. با این حال، دفع وراپامیل تقریباً معادل جریان خون کبدی است بنابراین افزایش بیشتر در متابولیسم پاکسازی این دارو را افزایش نمی‌دهد. پاسخ گزینه «ه» است.

۴. با مشاهده داده‌های جدول، روشن است که غلظت پلاسمایی وضعیت ثبات (پایدار)، حدود 4 mg/L است. هیچ یک از غلظت‌های اندازه‌گیری شده معادل نصف مقدار وضعیت، پایدار نیست بنابراین نیمه عمر فوراً مشخص نشده است. با این حال براساس اصل انفوزیون ثابت (شکل ۳-۳). ۲ نیمه عمر برای رسیدن به ۷۵٪ غلظت نهایی لازم است. ۷۵ درصد (3 mg/L) غلظت وضعیت پایدار در ۸ ساعت به دست آمده است. اگر ۸ ساعت معادل ۲ نیمه عمر باشد. نیمه عمر باید ۴ ساعت باشد. قرار دادن مجدد معادله برای دوز نگهدارنده ($CL \times C_p$) = سرعت دوز مشخص می‌کند که پاکسازی CL برابر است با سرعت دوز تقسیم بر غلظت پلاسمای

پاسخ حفظ مهارت ۱: حذف درجه صفر (فصل ۱ را ببینید)

سه داروی مهم که از کپتیک درجه صفر تبعیت می‌کنند، عبارتند از اتانول، آسپرین و فنی‌تولین.

پاسخ حفظ مهارت ۲: اثر عبور اول (فصل ۱ را ببینید)

راه خوراکی تجویز دارو مشتمل بر عبور دارو از للال معویات معده و روده، اپی‌تلیوم و سایر یافت‌های دیواره روده، کبدش خون باب، و کبد قیل از ورود به کبدش خون سیستمیک جهت توزیع در بدن می‌باشد. متابولیسم توسط آنزیم‌ها در هر یک از این بافت‌ها، بیرون رانده‌شدن دارو توسط ناقل‌های دارو، و دفع در صفرا همگی می‌توانند در اثر عبور اول تجویز خوراکی تأثیر داشته باشند.

۸. براساس منحنی که غلظت پلاسمایی را با زمان تزریق وریدی ارتباط می‌دهد (شکل ۳-۳)، با گذشت یک نیمه‌عمر، غلظت پلاسمایی به ۵۰٪ وضعیت پایدار و با گذشت دو نیمه‌عمر به ۷۵٪ غلظت پایدار می‌رسد. از ساعت ۹ صبح تا ۱ بعدازظهر، ۴ ساعت یا دو نیمه‌عمر سپری شده است. بنابراین غلظتی که در ساعت ۱ بعدازظهر اندازه‌گیری شده، ۷۵٪ غلظت پایدار می‌باشد $(C_{pss} \times 0.75)$. غلظت پایدار برابر با $\frac{3}{0.75}$ یعنی 4 mg/L است. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. براساس رابطه افت غلظت پلاسمایی با زمان حذف دارو (شکل ۳-۳)، غلظت پلاسمایی مورفین بلافاصله بعد از تجویز، چهار برابر زمان اندازه‌گیری بوده است (دو نیمه‌عمر یا ۶ ساعت سپری شده است). لذا غلظت پلاسمایی اولیه 1 mg/L می‌باشد. از آنجایی که مقدار دارو در بدن در هر زمان، برابر با $V_d \times C_p$ است (معادله شماره ۱ در متن)، مقدار مورفین $200 \text{ mg} = 200 \text{ L} \times 1 \text{ mg/L}$ تزریق شده است. پاسخ گزینه "د" است.

۱۰. اگر اکثر قریب به اتفاق دارو از راه کلیه پاکسازی می‌شود و پاکسازی کراتینین به ثلث مقدار طبیعی تقلیل یافته است، دوز تام روزانه را هم باید به ثلث رساند. پاسخ گزینه "ب" است.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

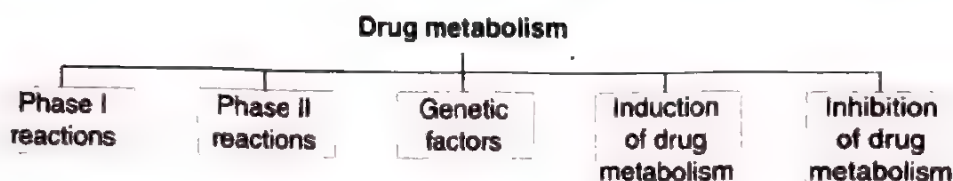
- نیمه‌عمر یک دارو را براساس پاکسازی و حجم توزیع آن یا از روی منحنی غلظت پلاسمایی در طی زمان سپری شده محاسبه کنید.
- دوز بارگذاری و نگهدارنده را برای تجویز خوراکی یا وریدی براساس اطلاعات زیر محاسبه کنید: حداقل غلظت درمانی، فراهمی زیستی، پاکسازی و حجم توزیع.
- دوز تعدیل شده در یک بیمار مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی را محاسبه کنید.

فصل ۳- جدول خلاصه

شرح	مفهوم اصلی
دوز مورد نیاز برای رسیدن به سطح خاصی از غلظت پلاسمایی دارو (C_p) با یک بار تجویز دارو. از آن جایی که این دوز باید حجم توزیع (V_d) را پر کند، در معادله محاسبه آن از حجم توزیع دارو (V_d) استفاده می‌شود: با واحدهای mg : $V_d \times (هدف) = C_p =$ دوز بارگذاری	دوز بارگذاری
دوز مورد نیاز برای تجویز مکرر جهت حفظ یک سطح پلاسمایی هدف. چون نیازمند بازگرداندن داروی از دست رفته از طریق حذف (پاکسازی، CL) می‌باشد محاسبه آن با استفاده از معادله پاکسازی به شرح زیر می‌باشد: $CL \times (هدف) = C_p =$ دوز نگهدارنده واحد میلی‌گرم در زمان	دوز نگهدارنده
مفهوم نیمه عمر نه تنها برای تخمین سیر زمانی کاهش سطح خونی دارو پس از تجویز مفید می‌باشد بلکه در تخمین سیر زمانی افزایش سطح دارو هنگام شروع به تجویز مکرر آن نیز کاربرد دارد. شکل ۳-۳ را ملاحظه کنید.	نیمه عمر
پنجره درمانی به عنوان یک معیار بالینی ایمن بودن دارو و به عنوان راهنمای تنظیم دوز دارو از شاخص درمانی که قدیمی تر است، بسیار مفیدتر می‌باشد. شاخص درمانی کلاسیک (TI) که از اندازه‌گیری‌های انجام شده روی حیوانات از دوز مؤثر درمانی و دوز کشنده به دست می‌آید در دارودرمانی انسان‌ها قابل اجرا نمی‌باشد در حالی که حداقل دوز درمانی و حداقل دوز سمی به سادگی با کارآزمایی‌های بالینی قابل تعیین است.	پنجره درمانی
نسبت یا درصد دوز یک دارو که به گردش خون سیستمیک می‌رسد. بنابراین فراهمی زیستی یک دارو که به صورت داخل وریدی داده می‌شود، ۱۰۰ درصد است.	فراهمی زیستی

متابولیسم داروها

تمام موجودات زنده در معرض مواد شیمیایی بیگانه (گزنوبیوتیک‌ها) موجود در هوا، آب و غذا قرار دارند. برای تضمین حذف این مواد و نیز خاتمه اثر بسیاری از مواد درون‌زاد، در سیر تکامل، مسیرهای متابولیکی به وجود آمده‌اند که فعالیت این مواد و قابلیت دفع آنها را تغییر می‌دهند.



بدن می‌انجامد، زیرا بازجذب مولکول‌های تغییر نیافته از ادرار در توپول‌های کلیوی به آسانی میسر است. بدن با تبدیل دارو به شکل نامحلول‌تر در چربی که هم‌زمان بازجذب کمتری دارد، دفع آن را تسریع می‌کند.

انواع واکنش‌های متابولیک

الف) واکنش‌های مرحله I

این‌ها عبارتند از اکسیداسیون (بویژه توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 که اکسیدازهای چندکاره^۲ هم نام دارند)، احیا، دامیناسیون و هیدرولیز. نمونه‌هایی از این واکنش‌ها در جدول ۱-۴ آمده است. مقادیر بالایی از این آنزیم‌ها در رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف سلول‌های کبدی یافت می‌شوند. این آنزیم‌ها برای سوبستراها زیاد اختصاصی نیستند به طوری که تعداد نسبتاً اندکی از ایزوفرم‌های آنزیم P450 مسؤول متابولیسم هزاران نوع داروی مختلف

ضرورت متابولیسم داروها

اکثر سلول‌هایی که به عنوان دروازه ورود مولکول‌های خارجی به بدن عمل می‌کنند (مانند اپی‌تلیوم ریوی، اپی‌تلیوم روده)، مولکول‌های ناقل (خانواده [MDR] گلیکوپروتئین P، خانواده MRP، و سایرین) دارند که مولکول‌های نامطلوب را بلافاصله بعد از جذب، به خارج می‌رانند. با این حال، برخی از مولکول‌های بیگانه از این دروازه‌بان‌ها می‌گریزند و جذب می‌شوند. بنابراین تمام ارگانیسم‌های عالی به خصوص آنهایی که در خشکی زندگی می‌کنند به مکانیسم‌هایی برای رهایی از مولکول‌های بیگانه سمی که جذب می‌شوند و نیز مواد نامطلوبی که در داخل بدن تولید می‌شوند، نیاز دارند. استحالة زیستی^۱ داروها در بدن، یکی از این مکانیسم‌ها است. این یک مکانیسم مهم است که بدن به کمک آن، به عملکرد برخی داروها پایان می‌دهد؛ در برخی موارد، همین مکانیسم، پیش‌داروها را فعال می‌کند. اکثر داروها نسبتاً محلول در چربی هستند و این ویژگی برای جذب از خلال غشاهای مطلوب می‌باشد. همین ویژگی به دفع بسیار آهسته از

1- biotransformation

2- mixed function oxidases

واژه‌های کلیدی

واکنش‌هایی که داروی مادر را به یک فرآورده قطبی تر (محلول در آب) یا با قابلیت واکنش بیشتر تبدیل می‌کنند. این کار از طریق آشکار ساختن یا افزودن یک گروه قطبی (مانند -OH، -SH، یا -NH ₂) انجام می‌گیرد.	واکنش‌های مرحله I
در این واکنش‌ها، کنژوگاسیون مولکول دارو با یک جزء قطبی (مانند گلوکورونات، استات، یا سولفات)، قابلیت انحلال آن را در آب افزایش می‌دهد.	واکنش‌های مرحله II
اینها انواع آنزیم‌های سیتوکروم P450 هستند (مانند CYP2D6 و CYP3A4) که مسئول متابولیسم اکثر داروها می‌باشند. بسیاری از ایزوفرم‌های CYP شناسایی شده‌اند.	ایزوزیم‌های CYP
تحریک ظرفیت متابولیسم دارو؛ نشانه آن در اغلب موارد، افزایش ساخت رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف در کبد است (که حاوی غلظت بالایی از آنزیم‌های مرحله I می‌باشد).	القاء آنزیمی
یک مولکول ناقل وابسته به ATP که در بسیاری از سلولها (از جمله سلولهای ایی تلیال و سلولهای سرطانی) یافت می‌شود. این ناقل، مولکول‌های دارو را از سیتوپلاسم به فضای خارج سلولی می‌راند. در سلول‌های ایی تلیال بیرون راندن از وجه خارجی یا داخل مجرای صورت می‌گیرد.	گلیکوپروتئین - P، MDR-1

جدول ۱-۴. نمونه‌هایی از واکنش‌های مرحله I متابولیسم دارو.

Reaction Type	Typical Drug Substrates
Oxidations, P450 dependent	
Hydroxylation	Amphetamines, barbiturates, phenytoin, warfarin
N-dealkylation	Caffeine, morphine, theophylline
O-dealkylation	Codeine
N-oxidation	Acetaminophen, nicotine
S-oxidation	Chlorpromazine, cimetidine, thioridazine
Deamination	Amphetamine, diazepam
Oxidations, P450 independent	
Amine oxidation	Epinephrine
Dehydrogenation	Chloral hydrate, ethanol
Reductions	Chloramphenicol, clonazepam, dantrolene, naloxone
Hydrolyses	
Esters	Aspirin, clofibrate, procaine, succinylcholine
Amides	Indomethacin, lidocaine, procainamide

ب) واکنش‌های مرحله II

این‌ها واکنش‌های صنعتی و شامل افزودن (کنژوگاسیون) گروه‌های -OH، -NH₂ و -SH به مولکول دارو هستند. در این واکنش‌ها، گروه‌هایی مانند گلوکورونات، استات، گلوکاتینون، گلیسین، سولفات و متیل به دارو افزوده می‌شوند. اکثر این گروه‌ها نسبتاً قطبی هستند و لذا متابولیت حاصله، کمتر از داروی اصلی، محلول در چربی است. نمونه‌هایی از واکنش‌های مرحله II در جدول ۲-۴ آمده است. آنزیم‌های

می‌باشند. فقط دو آنزیم مسئول متابولیسم تقریباً ۷۵٪ داروهایی هستند که توسط سیتوکروم P450‌های مرحله اول متابولیزه می‌شوند. این دو آنزیم CYP3A4 و CYP2D6 می‌باشند. CYP3A4 و CYP3A5 به تنهایی مسئول متابولیسم حدود ۵۰ درصد از داروها هستند. با این حال، انتخابی عمل کردن تا حدودی قابل تشخیص است، علی‌الخصوص که آناتومیومرهای نوری اغلب با سرعت‌های مختلف متابولیزه می‌شوند.

جدول ۲-۴. نمونه‌هایی از واکنش‌های مرحله II متابولیسم دارو.

Reaction Type	Typical Drug Substrates
Glucuronidation	Acetaminophen, diazepam, digoxin, morphine, sulfamethiazole
Acetylation	Clonazepam, dapsone, isoniazid, mescaline, sulfonamides
Glutathione conjugation	Ethacrynic acid, reactive phase I metabolite of acetaminophen
Glycine conjugation	Deoxycholic acid, nicotinic acid (niacin), salicylic acid
Sulfation	Acetaminophen, methyl dopa
Methylation	Dopamine, epinephrine, histamine, norepinephrine, thiouracil

Adapted, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012.

القای آنزیم در کبد و ریه است و می‌تواند متابولیسم برخی داروها را افزایش دهد. چون سرعت استحالۀ زیستی اغلب عامل تعیین‌کننده عمده‌ای در پاکسازی است بنابراین باید به دقت در هنگام تنظیم یا تعدیل دوز دارو، تغییرات در متابولیسم دارو را مدنظر قرار داد.

الف) عوامل ژنتیکی

از قدیم‌الایام تفاوت در چندین سیستم متابولیزه‌کننده دارو که به طرق ژنتیکی تعیین می‌شود در بین خانواده‌ها و جمعیت‌ها نشان داده شده بود. چون پیشرفت‌های اخیر در تکنیک‌های ژنومی، غربالگری برای انواع عظیمی از پلی‌مورفیسم‌ها را امکان‌پذیر ساخته است انتظار می‌رود فارماکوژنومیک به بخش عمده‌ای از ارزیابی بیمار در آینده تبدیل شود؛ این ارزیابی می‌تواند در انتخاب دارو و تعیین دوز آن نقش عمده‌ای ایفا کند (به فصل ۵ نگاه کنید).

ب) اثر سایر داروها

تجویز هم‌زمان برخی داروها، سرعت متابولیسم را تغییر می‌دهد. سازوکارهای مربوطه عبارت‌اند از:

۱. **القای آنزیمی** – القا (افزایش سرعت و گسترش متابولیسم) معمولاً حاصل تولید آنزیم‌های اکسیدکننده داروی وابسته به سیتوکروم P450 و کوفاکتور هم در کبد است. چندین گیرنده سیتوپلاسمی دارو شناسایی شده‌اند که منجر به فعال‌شدن ژن‌های ایزوفرم‌های P450 می‌گردند.

مرحلۀ II نیز همانند آنزیم‌های مرحلۀ I زیاد اختصاصی نیستند. داروهایی که از هر دو راه متابولیزه می‌شوند، ممکن است قبل یا بعد از ورود به مرحلۀ I، وارد مرحلۀ II متابولیسم شوند.

محل‌های متابولیسم دارو

کبد مهم‌ترین عضو در متابولیسم داروها است. کلیه‌ها نقش مهمی در متابولیسم برخی داروها ایفا می‌کنند. برخی داروها (مانند استرها) به دلیل توزیع گسترده آنزیم‌های دخیل در متابولیسم آن‌ها، در بافت‌های متعددی (مانند کبد، خون، دیواره روده) متابولیزه می‌شوند.

عوامل دخیل در سرعت استحالۀ زیستی دارو

سرعت استحالۀ زیستی یک دارو ممکن است در میان افراد مختلف یک جامعه، به شدت متفاوت باشد. این تنوع در اغلب موارد ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی یا القاء توسط داروها است. اختلافات وابسته به سن یا بیماری، تأثیر شگرفی بر متابولیسم برخی داروها دارد. در انسان‌ها تفاوت در جنسیت فقط برای برخی داروها مهم است (متابولیسم عبور اول الکل در مردان بیشتر از زنان می‌باشد). از سوی دیگر، انواعی از داروها می‌توانند به میزان قابل توجهی آنزیم‌های متابولیزه‌کننده داروها را القا یا مهار کنند. سیگارکشیدن یک علت شایع

جدول ۳-۴. برخی از داروهایی که متابولیسم دارو با واسطه P450 را در انسان به شدت القا می‌کنند.

CYP Family Induced	Important Inducers	Drugs Whose Metabolism is Induced
1A2	Benzo[a]pyrene (from tobacco smoke), carbamazepine, phenobarbital, rifampin, omeprazole	Acetaminophen, clozapine, haloperidol, theophylline, tricyclic antidepressants, (R)-warfarin
2C9	Barbiturates, especially phenobarbital, phenytoin, primidone, rifampin	Barbiturates, celecoxib, chloramphenicol, doxorubicin, ibuprofen, phenytoin, chlorpromazine, steroids, tolbutamide, (S)-warfarin
2C19	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin	Diazepam, phenytoin, topiramate, tricyclic antidepressants, (R)-warfarin
2E1	Ethanol, isoniazid	Acetaminophen, enflurane, ethanol (minor), halothane
3A4	Barbiturates, carbamazepine, corticosteroids, efavirenz, phenytoin, rifampin, pioglitazone, St. John's wort	Antiarrhythmics, antidepressants, azole antifungals, benzodiazepines, calcium channel blockers, cyclosporine, delavirdine, doxorubicin, efavirenz, erythromycin, estrogens, HIV protease inhibitors, nefazodone, paclitaxel, proton pump inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, rifabutin, rifampin, sildenafil, SSRIs, tamoxifen, trazodone, vinca alkaloids

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

جدول ۴-۴. برخی از داروهایی که متابولیسم دارو با واسطه P450 را در انسان به شدت مهار می‌کنند.

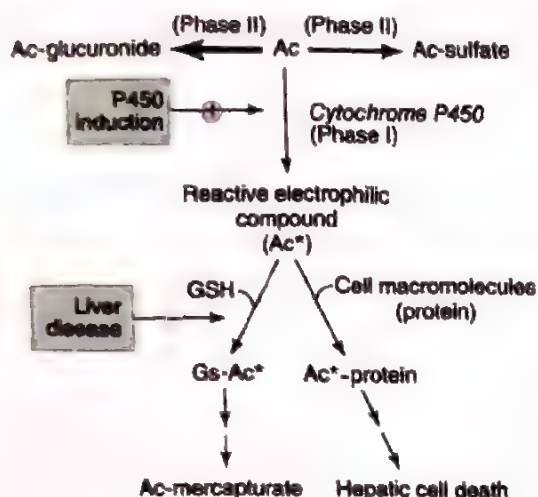
CYP Family Inhibited	Inhibitors	Drugs Whose Metabolism is Inhibited
1A2	Cimetidine, fluoroquinolones, grapefruit juice, macrolides, isoniazid, zileuton	Acetaminophen, clozapine, haloperidol, theophylline, tricyclic antidepressants, (R)-warfarin
2C9	Amiodarone, chloramphenicol, cimetidine, isoniazid, metronidazole, SSRIs, zafirlukast	Barbiturates, celecoxib, chloramphenicol, doxorubicin, ibuprofen, phenytoin, chlorpromazine, steroids, tolbutamide, (S)-warfarin
2C19	Fluconazole, omeprazole, SSRIs	Diazepam, phenytoin, topiramate, (R)-warfarin
2D6	Amiodarone, cimetidine, quinidine, SSRIs	Antiarrhythmics, antidepressants, beta blockers, clozapine, flecainide, lidocaine, mexiletine, opioids
3A4	Amiodarone, azole antifungals, cimetidine, clarithromycin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, fluoroquinolones, grapefruit juice, HIV protease inhibitors, metronidazole, quinine, SSRIs, tacrolimus	Antiarrhythmics, antidepressants, azole antifungals, benzodiazepines, calcium channel blockers, cyclosporine, delavirdine, doxorubicin, efavirenz, erythromycin, estrogens, HIV protease inhibitors, nefazodone, paclitaxel, proton pump inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, rifabutin, rifampin, sildenafil, SSRIs, tamoxifen, trazodone, vinca alkaloids

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

حالت اولیه در پی قطع مصرف القاکننده طول می‌کشد. رایج‌ترین داروهای القاکننده قوی متابولیسم دارویی عبارت‌اند از: کاربامازپین، فنوباربیتال، فنی‌توئین و ریفامپین.

۲. مهار آنزیمی — مهارکننده‌های شایع و داروهایی که متابولیسم آنها کاهش می‌یابد، در جدول ۴-۴ ذکر شده است. شایع‌ترین عوامل مهارکننده متابولیسم داروها که تداخل‌های دارویی جدی ایجاد می‌کنند شامل آمیودارون، سایمتیدین،

داروها و گزنوبیوتیک‌های دیگری که فعالیت آنزیمی را افزایش می‌دهند به عنوان القاکننده شناخته شده‌اند. ایزوزیم‌های متعدد خانواده P450 وجود دارند و القاکننده‌ها، فعالیت برخی از این ایزوزیم‌ها را به شکل انتخابی افزایش می‌دهند. القاکننده‌های شایع برخی از این ایزوزیم‌ها و داروهایی که متابولیسم آنها افزایش می‌یابد، در جدول ۳-۴ ذکر شده است. برای رسیدن به حداکثر القا معمولاً چند روز وقت لازم می‌باشد و مدت زمان مشابه برای برگشت به



شکل ۱-۴. متابولیسم استامینوفن (Ac) به کتزوگه‌های بی‌خطر یا به متابولیت‌های سمی. استامینوفن گلوکوروئید، استامینوفن سولفات، و استامینوفن مرکاپتورات، کتزوگه‌های بی‌خطر مرحله II هستند. Ac* متابولیت سمی و فعال مرحله I است. اگر ذخایر سولفات، گلوکوروئید و گلوتاتیون (Gs و GSH) در کبد تمام شود یا آنزیم‌های مرحله I القا شوند، استامینوفن به متابولیت‌های سمی فعال تبدیل می‌شود.

بیش از حد استامینوفن است (شکل ۱-۴). استامینوفن در پی مصرف دوزهای متعارف در افراد با عملکرد کبد طبیعی، به متابولیت‌های بی‌خطر گلوکوروئید و سولفات کتزوگه می‌شود. با این حال، اگر مصرف بیش از حد روی دهد، مسیرهای متابولیک مرحله II اشباع می‌شوند و یک سیستم وابسته به P450، مقداری از دارو را به یک متابولیت واسطه فعال (N-استیل-P-بنزوکوئینونیمین^۴) تبدیل می‌کند. این متابولیت واسطه پس از کتزوگاسیون با گلوتاتیون، به یک فرآورده بی‌خطر سوم تبدیل می‌شود، به شرطی که ذخایر گلوتاتیون کافی باشد. با اتمام ذخایر گلوتاتیون، متابولیت واسطه با گروه‌های سولفیدریل روی پروتئین‌های ضروری سلول کبدی ترکیب می‌شود و به مرگ سلول می‌انجامد. تجویز فوری سایر داروهای دهنده سولفیدریل (مانند

فورانوکومارین‌های موجود در آب گریپ‌فروت، ضد قارچ‌های آزول، و ریتوناویر (مهارکننده پروتئاز HIV) می‌باشند. مهارکننده‌های خودکشی‌کننده^۱ داروهایی هستند که به فرآورده‌هایی متابولیزه می‌شوند که آنزیم متابولیزه‌کننده را به شکل برگشت‌ناپذیر مهار می‌کنند. چنین داروهایی عبارتند از: اتینیل استرادیول، نوراتیندرن، اسپرونولاکتون، سکوباربیتال، آلوپورینول، فلوراکسن و پروپیل تیواوراسیل. هم‌چنین متابولیسم ممکن است در اثر عوامل فارماکودینامیک نظیر کاهش جریان خون عضو کاهش یابد (مثلاً پروپرانولول جریان خون کبدی را کاهش می‌دهد).

۳. مهارکننده‌های گلیکوپروتئین P روده‌ای - MDR-1

که به گلیکوپروتئین P (P-gp) نیز معروف است به عنوان یک تعدیل‌کننده مهم انتقال دارو در روده شناسایی شده و معمولاً داروها را از مخاط به مجرای روده می‌رانند؛ این عمل به حذف دارو قبل از ورود به جریان خون سیستمیک (گذر اول) منجر می‌شود P-gp و سایر اعضای خانواده MDR در سد خونی - مغزی و در سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو شناسایی شده‌اند. داروهایی که P-gp روده‌ای را مهار می‌کنند، فراهمی‌زیستی خوراکی را افزایش می‌دهند و اثری مشابه مهارکننده‌های متابولیسم دارو دارند؛ در نتیجه، با تجویز دوزهای متعارف دارو همراه با مهارکننده‌های P-gp ممکن است غلظت پلاسمایی سمی ایجاد شود. مهارکننده‌های P-gp عبارتند از: وراپامیل، میبفراذیل^۲ (یک مهارکننده کانال کلسیم که دیگر عرضه نمی‌شود) و فورانوکومارین‌های موجود در آب گریپ‌فروت. داروهای مهمی که در شرایط طبیعی، توسط P-gp به بیرون رانده می‌شوند (و لذا در پی مصرف هم‌زمان با یک مهارکننده P-gp خطر سمیت آنها افزایش می‌یابد)، عبارتند از: دیگوکسین، سیکلوسپورین و ساکیناویر^۳.

متابولیسم سمی

متابولیسم دارو مترادف با غیرفعال شدن دارو نیست. برخی داروها در اثر متابولیسم، به فرآورده‌های فعالی تبدیل می‌شوند. اگر این فرآورده‌ها سمی باشند، احتمال ایجاد آسیب شدید در برخی شرایط وجود دارد. یک نمونه مهم، مصرف

1- suicide inhibitors 2- mibefradil
3- saquinavir
4- N-acetyl-p-benzoquinoneimine

ج) جداسدن این دارو از محل اتصال بافتی در اثر تجویز داروی دیگر

د) افزایش برون‌ده قلبی

ه) تجویز درازمدت کاربامازپین

۴. گزارشات متعدد مبنی بر ایجاد آریتمی‌های قلبی در اثر سطح خونی بالای دو آنتی‌هیستامین - ترفنادین و آستیمیزول - به جمع‌آوری آنها از بازار انجامید. این عوارض در اثر کدام یک از موارد زیر ظاهر می‌گردد؟

الف) مصرف هم‌زمان با ریفامپین

ب) مصرف این داروها در افراد الکلی مزمن

ج) استفاده از این داروها در افراد سیکاری

د) مصرف هم‌زمان با کتوکونازول، یک داروی آزول ضدقارچ

۵. کدامیک از داروهای زیر، زمانی که در ترکیب با داروهای ضد HIV دیگر استفاده شود، اجازه کاهش دوز را می‌دهد؟

الف) سایمتیدین

ب) افلویرنز

ج) کتوکونازول

د) پروکانیامید

ه) کینیدین

و) ریتوناویر

ز) سوکسینیل کولین

ح) وراپامیل

۶. کدام یک از داروهای زیر می‌تواند ایزوزیم‌های P450 میکروزومی کبدی دخیل در متابولیسم وارفارین را مهار کند؟

الف) آمیودارون

ب) اتانول

ج) فنوباریتال

د) پروکائین آمید

ه) ریفامپین

۷. مصرف مزمن کدام یک از داروهای زیر ممکن است سمیت استامینوفن را افزایش دهد؟

الف) سایمتیدین

ب) اتانول

ج) کتوکونازول

د) پروکائین آمید

استیل‌سیستین) می‌تواند جان بیمار مبتلا به مسمومیت را نجات دهد. در افراد مبتلا به بیماری کبدی شدید، ذخایر گلوکوروئید، سولفات و گلوکاتینون ممکن است تخلیه شود و بیمار را با دوزهای نزدیک به طبیعی استامینوفن، مستعد سمیت کبدی سازد. القاکننده‌های آنزیم (مانند اتانول) ممکن است سمیت استامینوفن را افزایش دهند، زیرا آنها متابولیسم مرحله I را بیش از متابولیسم مرحله II افزایش می‌دهند و در نتیجه، تولید متابولیت واسط فعال افزایش می‌یابد.

سوالات

۱-۲. شما در حال برنامه‌ریزی برای درمان افسردگی مازور مزمن در یک بیمار ۳۵ ساله با تفکرات مکرر خودکشی هستید. این بیمار چندین بیمار همراه دارد که نیازمند درمان دارویی است. شما درباره تداخلات دارویی و تغییرات متابولیسم داروها در این بیمار نگران هستید.

۱. متابولیسم دارویی در انسان‌ها معمولاً منجر به تولید محصولاتی می‌شود که:

الف) میزان حلالیت آن در چربی، از داروی اصلی کمتر است.

ب) به میزان بیشتری در داخل سلول‌ها توزیع می‌شود.

ج) احتمال بازجذب آن از توپول‌های کلیوی بیشتر است.

د) میزان حلالیت آن در چربی، از داروی اصلی بیشتر است.

ه) میزان حلالیت آن در آب کمتر از داروی اصلی است.

۲. اگر تجویز هم‌زمان چند دارو، به القاء متابولیسم دارویی در این بیمار افسرده منجر گردد، این اثر:

الف) رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف را افزایش می‌دهد.

ب) رتیکولوم آندوپلاسمیک خشن را افزایش می‌دهد.

ج) آنزیم‌ها را در بخش محلول سیتوپلاسم کاهش می‌دهد.

د) برای کامل شدن به ۳ تا ۴ ماه زمان نیاز دارد.

ه) برگشت‌ناپذیر است.

۳. کدام یک از موارد زیر می‌تواند مدت اثر دارویی را که در کبد توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود، افزایش دهد؟

الف) تجویز درازمدت ریفامپین در حین درمان با این دارو

ب) تجویز درازمدت با آمیودارون

است.

۲. رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف که حاوی آنزیم‌های متابولیزه کننده داروی چندکاره می‌باشد به طور انتخابی توسط القاکننده‌ها افزایش می‌یابد. پاسخ گزینه «الف» است.

۳. ریفامپین و کاربامازپین می‌توانند آنزیم‌های دخیل در متابولیسم دارو را القا کنند و در نتیجه، مدت اثر داروها را کاهش دهند. جدا شدن دارو از بافت ممکن است شدت اثر دارو را موقتاً افزایش دهد، اما حجم توزیع را کاهش می‌دهد. آمیودارون به عنوان یک مهارکننده P450 شناخته می‌شود و ممکن است پاکسازی داروهای متابولیزه شده با CYP3A4, CYP2C6, CYP2Cq را کاهش دهد. پاسخ گزینه «ب» است.

۴. درمان با ریفامپین و مصرف الکل با افزایش متابولیسم دارو و سطوح خونی پایین‌تر و نه بالاتر همراه است. کتوکونازول، ایتراکونازول، اریترومايسين و برخی مواد در آب گریپ فروت متابولیسم آنتی‌هیستامین‌های غیر آرام‌بخش قدیمی‌تر را کند می‌کنند (فصل ۱۶). پاسخ گزینه «د» است.

۵. ریتوناویر از متابولیسم دارویی کبد جلوگیری می‌کند و استفاده از آن در دوزهای پایین با رژیم‌های ترکیبی اجازه کاهش دوز را در دیگر مهارکننده‌های پروتئاز HIV می‌دهد (مانند ایندیناویر). پاسخ گزینه «و» است.

۶. آمیودارون یک داروی ضد آریتمی مهم است که توانایی تأیید شده‌ای در مهار متابولیسم کبدی بسیاری از داروها دارد. پاسخ گزینه «الف» است.

۷. استامینوفن در شرایط طبیعی، در اثر واکنش‌های کتوگاسیون مرحله II حذف می‌شود. سمیت دارو وابسته به یک متابولیت اکسید شده فعال می‌باشد که توسط آنزیم‌های P450 اکسیدکننده مرحله I تولید می‌شود. اتانول (و برخی داروهای خاص) آنزیم‌های P450 را القا کرده و در نتیجه دوز سمی برای کبد را کاهش می‌دهند. سیروز الکلی دوز سمی برای کبد را بیش از پیش کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه «ب» است.

۸. اتانول در معده و کبد متابولیزه می‌شود. متابولیسم معدی اتانول بدون در نظر گرفتن وزن و سایر فاکتورها در مردان بیش از زنان و فراهمی‌زیستی آن کمتر است. پاسخ گزینه «ب» است.

ه) کینیدین

و) ریتوناویر

ز) سوکسینیل‌کولین

ح) وراپامیل

۸. متابولیسم عبور اول کدام یک از داروهای زیر در مردان بیش از زنان است؟

الف) سایمتیدین

ب) اتانول

ج) کتوکونازول

د) پروکائین‌آمید

ه) کینیدین

و) ریتوناویر

ز) سوکسینیل‌کولین

ح) وراپامیل

۹. کدام دارو یک مهارکننده ناقل‌های دارویی گلیکوپروتئین

P (P-gp) است؟

الف) سایمتیدین

ب) اتانول

ج) کتوکونازول

د) پروکائین‌آمید

ه) کینیدین

و) ریتوناویر

ز) سوکسینیل‌کولین

ح) وراپامیل

۱۰. کدام ایزوفرمت سیتوکروم مسئول متابولیزه کرده تعداد

زیادی از داروهاست؟

الف) CYP1A2

ب) CYP2C9

ج) CYP2C19

د) CYP2D6

ه) CYP3A4

پاسخ‌ها

۱. استحالة زیستی دارو معمولاً به تولید فرآورده‌ای می‌انجامد که حلالیت در چربی کمتری دارد. این عمل برای دفع داروهایی که در غیر این صورت از توبول‌های کلیوی بازجذب می‌شوند ضرورت دارد. پاسخ گزینه «الف»

۹. وراپامیل یک مهارکننده ناقل‌های دارویی گلیکوپروتئین P است و به منظور افزایش تأثیر سیتوتوکسیک متوترکسات در شیمی‌درمانی سرطان به کار می‌رود. پاسخ گزینه 'ج' است.
۱۰. با وجود اینکه CYP2D6 مسئول متابولیزه کردن حدود ۲۵ درصد از داروهاست، CYP3A4 در تقریباً ۵۰ درصد این واکنش‌ها شرکت دارد. پاسخ گزینه «ه» است.

ساختار کلی

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

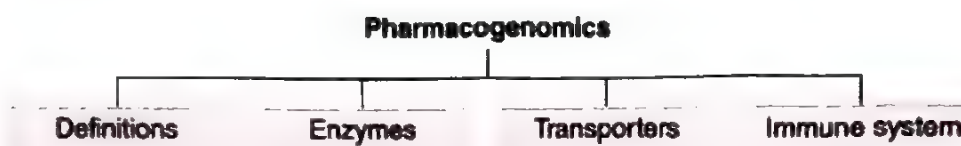
واکنش‌های متابولیک عمده مرحله I و مرحله II را نام ببرید. بدانید که کدام ایزوفرم P450 مسئول بیشترین تعداد واکنش‌های مهم است.

- مکانیسم القای آنزیم‌های کبدی را شرح دهید و سه داروی مسبب آن را نام ببرید.
- سه دارو را نام ببرید که متابولیسم داروهای دیگر را مهار می‌کنند.
- تأثیر مصرف سیگار، بیماری کبدی و بیماری کلیوی را بر حذف داروها شرح دهید.
- توضیح دهید که چگونه بعد از متابولیسم استامینوفن، احتمال ایجاد متابولیت‌های بی‌خطر (در صورت مصرف دوز طبیعی) یا سمی (در صورت بیش مصرف) وجود دارد.

فصل ۴ - جدول خلاصه

مفهوم اصلی	شرح
متابولیسم دارو و حذف دارو	پایان یافتن اثر دارو مستلزم خروج دارو از بدن (دفع) یا تغییر مولکول دارو (متابولیسم) به نحوی است که دیگر اثری نداشته باشد. هر دو روش عامل حذف دارو می‌باشند و در استفاده بالینی از دارو اهمیت بسیار دارند. تقریباً همه داروها (یا متابولیت‌های آنها) نهایتاً دفع می‌شوند اما در مورد بسیاری از آنها دفع فقط مدتی پس از متابولیزه شدن به محصولات غیرفعال رخ می‌دهد.
القا و مهار متابولیسم دارو	تعداد زیادی از داروها با القای تولید مقادیر بیشتر آنزیم‌های متابولیزه کننده (معمولاً آنزیم‌های P450 در کبد) یا با مهار این آنزیم‌ها هم متابولیسم خود و هم متابولیسم سایر داروها را تغییر می‌دهند. بعضی داروها در مصرف کوتاه مدت، متابولیسم دارو را مهار کرده و در مصرف درازمدت، آن را القا می‌کنند.
تنوع فارماکودینامیک در متابولیسم دارو	تنوع ژنتیکی در متابولیسم بسیاری از داروها وجود دارد. تفاوت‌های مشخصی که یافت شده‌اند، عبارتند از: (۱) سوکسینیل کولین و استرهای مشابه آن، (۲) پروکائین آمید و آمین‌های مشابه، و (۳) گروهی از داروهای مسدودکننده β آدرنرژیک، داروهای ضدافسردگی و سایر داروها.
متابولیسم سمی	برخی مواد توسط آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو به مولکول‌های سمی تبدیل می‌شوند. مثال‌های مهم آن الکل متیلیک، اتیلن گلیکول، و در دوزهای بالا یا در حضور بیماری کبدی، استامینوفن می‌باشند. شکل ۱-۴ و فصل ۲۳ را ببینید.

فارماکوژنومیک یک حیطه در حال پیشرفت سریع از دانش است که تغییرات ژنتیک تأثیرگذارنده بر متابولیسم دارو و اثرات دارویی را در نظر دارد. بیشتر تحقیقات در این زمینه تا امروزه فاز ۱ یا ۲ متابولیسم دارویی و انتقال دارویی را پوشش می‌دهد. کاربرد آنالیز ژنومی بیماران برای انتخاب داروهای خاص و دوز دارو در دست تحقیق است.



مقدمه

عوامل توجه دارند. همچنین تحقیق در توسعه آزمونهای ارزان و دقیق برای عوامل فارماکوژنتیک در بیماران به صورت فرد به فرد تأکید دارد.

همانگونه که در فصل ۴ اشاره شد، تفاوت‌های مهم ژنتیکی در متابولیسم دارو بین افراد وجود دارد. به علاوه، بیماری‌های ژنتیکی بسیاری از عملکردها را که اهداف داروها هستند تغییر می‌دهند. شناسایی ژن‌های خاص که بیان مولکول‌های دخیل را کنترل می‌کنند و واریانت‌ها (پلی‌مورفیسم‌های) این ژنها، هدف تحقیقات در طی ۲۰-۱۰ سال گذشته شده است. در حال حاضر بیشتر داده‌ها در جهت واریانت‌های ژنی برای برخی آنزیم‌های فاز I و II و برخی ناقلین دارو در دسترس است. مثال‌های این شاخص‌های ژنتیک متابولیسم دارو و ناقل دارو، هدف این فصل است.

وراثت اطلاعات ژنتیکی از طریق مارپیچ دوتایی DNA به خوبی شناخته شده است. کد شناسایی ژنوم انسانی و ژنوم بسیاری از حیوانات و گیاهان یک زمینه تحقیقات در جهت اساس مولکولی واریاسیون بین اشخاص و جمعیت‌ها گشوده است. شناسایی ژنهای خاص (یا گروه ژنی) که پاسخ‌های دارویی را تحت تأثیر قرار می‌دهد هنوز ناکامل است و اما دانش درباره تعداد اندکی از این ژنهای با اهمیت از نظر فارماکولوژی احتمال اینکه «داروی شخصی»^۱ ممکن است را نشان داده است و ممکن است در آینده نزدیک عملی شود.

داروی شخصی شده یعنی درمان بالینی که براساس فاکتورهای ژنتیک شرکت‌کننده در بیماری و فاکتورهای فارماکوژنوم تأثیرگذار بر پاسخ به درمان دارویی در افراد خاص می‌باشد. تحقیقات بالینی و تجاری امروزه بر کشف این

1- personalized medicine

آنزیم‌های فاز I

بیشترین آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو که به دقت مطالعه شده‌اند عبارتند از: CY3A4/5, CY2C19, CYP2D6 و دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (جدول ۵-۱).

الف) CYP2D6

این آنزیم مسئول متابولیسم کبدی ۲۰ درصد از داروهای مورد استفاده رایج است. بیشتر از ۱۰۰ پلی‌مورفیسم ژن CYP2D6 کشف شده اما تنها ۹ تای آن شایع‌اند. پلی‌مورفیسم‌های CYP2D6 به ویژه در بیماری‌هایی که کدئین دریافت می‌کنند مهم است زیرا این آنزیم کدئین را به متابولیت فعال آن یعنی مورفین تبدیل می‌کنند. چندین مرگ به علت سرکوب تنفسی در کودکانی که متابولیزه کننده خیلی سریع بودند گزارش شده است.

ب) CYP2C19

CYP2C19 مسئول متابولیسم کبدی تعداد کمی از داروهای بسیار مهم است (کلویدوگرل، پروپرانولول، امپرازول، دیازپام و ضداسردگی‌های سه حلقه‌ای). از آنجایی که متابولیسم کاهش یافته‌ی کلویدوگرل منجر به غلظت کمتر متابولیت فعال آن می‌شود، پلی‌مورفیسم‌های عملکرد کاهش یافته این آنزیم، اثربخشی کلویدوگرل را کاهش می‌دهد و خطر تشکیل لخته را در بیماران با بیماری عروق کرونری افزایش می‌دهد. برعکس، داشتن عملکرد منجر به افزایش خطر خونریزی می‌شود. متابولیزه کننده‌های آهسته و IMها باید داروهای جایگزین پراسوگرل یا تیکاگرلور و نه کلویدوگرل دریافت کنند.

ج) CYP3A5, CYP3A4

CYP3A4/5 مسئول متابولیسم بیش از ۵۰ درصد داروها در مصرف متداول هستند. برخی پلی‌مورفیسم‌ها با تنوع نژادی مهم توصیف شده‌اند اما تعداد نسبتاً کمی به نظر می‌رسد که فارماکوکینتیک را به میزان محسوس از نظر بالینی تغییر دهند.

د) دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD)

DPD مسئول پاکسازی 5FU (۵-فلوئورواوراسیل): یک پیش داروی خط اول برای درمان سرطان کولورکتال است،

کاپسیتابین و تگافور پیش‌داروهایی هستند که در بدن به 5FU تبدیل می‌شوند. در بدن، 5FU به 5FUMP و 5-FdUMP^۲ تبدیل می‌شود (فصل ۵۴ را ببینید). پلی‌مورفیسم‌های غیر عملکردی در ژن DYPD منجر به افزایش سمیت می‌شوند و نیازمند کاهش دوز دارو هستند.

ه) پلی‌مورفیسم‌های چند آنزیمی:

VCORC1, CYP2C9

CYP2C9 و VCORC1 (ساب‌یونیت I کمپلکس اپوکساید ردوکتاز ویتامین K)، مسئول غیرفعالسازی وارفارین - S هستند. برخی جهش‌های ژن VCORC1 منجر به اختلالات خونریزی‌دهنده خودبخودی می‌شوند. کاهش پلی‌مورفیسم‌های عملکردی در هر دو ژن باعث افزایش فعالیت وارفارین و افزایش خطر خونریزی می‌شود. الگوریتم‌هایی ایجاد شده که دوز مناسب وارفارین را پیش‌بینی می‌کند اما مطالعات بالینی این الگوریتم‌ها، بهبود کنترل آنتی‌کوآگولانت را تاکنون نشان نداده است.

آنزیم‌های فاز II

الف. UGT1A1 (یـ) ویریدین - ۵ - دی‌فسفوگلوکورونوسیل ترانسفراز Uridine-5 Glucuronosyl-diphospho [USP] (transferase)

UGT1A1 در دفع کبدی مولکول‌های کوچک به صفرا دخیل است. UGT1A1 در پاکسازی SN-38، متابولیت غیرفعال ایرینوتکان (یک داروی سیتوتوکسیک که در درمان سرطان کولورکتال به کار می‌رود) مشارکت دارد. پلی‌مورفیسم‌های کاهش عملکرد منجر به افزایش سرکوب مغز استخوان القا شده با ایرینوتکان و اسهال می‌شوند و نیازمند کاهش دوز هستند.

ب) تیوپورین - ۵ - متیل ترانسفراز (TPMT)

TPMT در غیر فعال کردن مشتقات پورین شیمی‌درمانی

- 1- Dihydropyrimidine Dehydrogenase
- 2- 5- Fluorouracil 5'-monophosphate (5-FUMP)
- 3- 5- Fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (5FdUMP)

عناوین مهم برای یادگیری

فارماکوژنتیک

مترادف فارماکوژنوم است. مطالعه عوامل ژنتیک که بر روی پاسخ های دارویی اثر می گذارد.

پلی مورفیسم تک

یک جایگزینی جفت باز تک در ژنوم که در بیشتر از ۱ درصد جمعیت رخ می دهد (جهش CF)

نوکلئوتیدی (SNP) (۱)

جهش

یک پلی مورفیسم که در ژنوم کمتر از ۱ درصد جمعیت اتفاق می افتد؛ به طور کلی تر، هر تغییر در ماده ژنتیکی

آلل

یکی از ۲ یا فرم های بیشتر ژنی. تقریباً تمام ژنها با ۲ آلل در ژنوم ظاهر می شوند (زیر ۲۲ کروموزوم از ۲۳ کروموزم انسان جفت هستند). واریانت آلی با ۳، ۵* و غیره مشخص می شود.

دیپلوتیپ

ظهور آلل ها برای یک ژن اختصاصی روی هر دو کروموزوم جفت. بنابراین ژن آنزیم CYP2D6 با آلل * روی کروموزوم و ۵* روی دیگری به صورت 3/5+ CYP2D6 مشخص می شود.

هابلوتیپ

یک سری آلل یافت شده در لوکوس متصل بر روی کروموزوم

ژنوتیپ، فنوتیپ

مشخصات DNA (ژنوتیپ) و فیزیولوژی و بیوشیمی (فنوتیپ) بیان شده توسط DNA فرد یا جمعیت یک SNP که زمانی که خوانده می شود آمینواسید مشابهی را کد می کنند. تغییر عملکردی (فنوتیپ) حاصل نمی شود.

SNP مترادف

یک SNP که منجر به جایگزینی یک آمینواسید متفاوت در هنگام خوانده شدن می شود. تغییر در عملکرد ممکن است حاصل گردد.

SNP غیر مترادف

(missense)

تنوع تعداد کپی (CMV)

تنوع در تعداد کپی ژن. افزایش تعداد کپی به طور شایعی منجر به کسب فعالیت فنوتیپی و می شود و برعکس

¹PM, ²IM, ³EM, ⁴UM

به ترتیب متابولیزه کننده های ضعیف، متوسط، قوی و فوق سریع. این عناوین افراد با سرعت های متنوع متابولیسم یک داروی خاص یا ژنوم مسئول در این افراد را شرح می دهد

mtDNA, Y-DNA

mtDNA, DNA یافت شده در میتوکندری است که به طور طبیعی تنها از مادر به ارث می رسد.

Y-DNA, DNA یافت شده در کروموزوم Y است و بنابراین از پدر به ارث می رسد.

مطالعه گسترده ژنومی

(GWAS)

آنالیز ژنوم های جمعیت فردی به صورت کامل به توجه به تواتر همراهی تنوع آلل خاص با یک فنوتیپ اختصاصی

1- Poor metabolizer 2- Intermediate M 3- Extensive M 4- ultrarapid M

متوتروکسات می شود. چندین SNP در ژن SLCO1B1 شناسایی شده، و برخی با کاهش عملکرد همراهند. آلل های کاهش عملکرد باعث افزایش غلظت برخی استاتین ها، به ویژه سیمواستاتین و افزایش خطر میوپاتی عضله اسکلتی می شوند.

گلیکوپروتئین P، یک ناقل بسیار بدون نظم و قاعده در رویارویی خون و بافت می باشد. نام قدیم آن MDR-1 (ناقل مقاوم به چند دارو) نشان دهنده اهمیت آن در خارج کردن داروهای سیتوتوکسیک از سلول های سرطانی مقاوم است. این ناقل به وسیله ژن ABCB1 کد می شود و بیش از صد

اهمیت دارد مثل ۶- مرکاپتوپورین (6-MP)، آزاتیوپرین، یک پیش داروی 6-MP، و 6- تیوگوانین (6TG). پلی مورفیسم های کاهش فعالیت باعث تغییر در اثربخشی درمانی و نیز تغییر در سمیت می شوند.

ناقل ها

ناقل آنیون ارگانیک (OTAP) IBI، توسط ژن SLCO1B1 بیان می شود و داروها و ترکیبات اندوژن را از خون به درون هپاتوسیت ها منتقل می کند. سوبستراها شامل استاتین ها و

جدول ۱-۵. پلی‌مورفیسم‌های همراه با تغییر پاسخ دارویی

مثال‌هایی از داروهای تاثیر گرفته	آلل یا SNP مهم	جزء عملکردی
وارفارین، فنی‌توئین، متابولیم سولفونیل آورده ضد قند کاهش می‌یابد، سمیت افزایش می‌یابد.	*2, *3: کاهش فعالیت	آنزیم فاز I ACYP2C9
افزایش یا کاهش متابولیت فعال کلویدوگرل	*17: افزایش فعالیت *2 و *3: کاهش فعالیت	CYP2C19
کدئین به مورفین تبدیل می‌شود. افزایش فعالیت همراه با افزایش سمیت. کاهش فعالیت همراه با کاهش اثر ضد درد. افزایش سمیت بسیاری از داروها	*2 و *1: افزایش فعالیت *5 و *4 و *3: کاهش فعالیت	CYP2D9
متابولیم برخی دهیدروپیریدینها، سیکلوسپورین، تاکرولیموس کاهش می‌یابد، سمیت افزایش می‌یابد.	*17 و *16 و *13 و *11 و *8 و *1: کاهش عملکرد *7 و *6 و *5 و *3: کاهش عملکرد	CYP3A4 CYP3A5 (در SNP شایعتر است)
افزایش سمیت از داروهای شیمی‌درمانی سرطان پیریدیمیدینی مانند 5FU	*13, DPYD*2A, rs67376798: کاهش فعالیت	DPD (دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز)
افزایش سمیت ایریتوتکان افزایش سمیت تیوپورین (آزاتیوپورین، ۶- مرکاپتیوپورین، ۶-تیوگوانین) افزایش استعداد به همولیز و دیگر سمیت ناشی از استرسورهای اکسیداتیو/کاهش مقاومت به مالاریا	DGT1A1*28 *2 و *3 مدیترانه‌ای، کانتون، Kaiping: کاهش عملکرد	آنزیم‌های فاز II UGT1A1 TPMT G6PD
افزایش خطر میوپاتی سیمواستاتین. اما بیشتر داروهای دیگر نامشخص	rs4149056	ناقل‌ها OATP (P-gp و غیره)
افزایش اثربخشی متوپرولول	ADRB1 Arg 389Gly	گیرنده‌ها بتا آدرنوسپتور beta-adrenoceptor

داروها همراه است که شامل آسیب کبدی، سندرم استیونس
جانسون، و نکروز اپیدرمی توکسیک می‌شود. نمونه‌ها در
جدول ۱-۵ ارائه شده است. پلی‌مورفیسم‌ها با واکنش به
آباکاویر، فلوکلوزاسیلین، آلوپورینول و کاربامازپین همراه
هستند.

حفظ مهارت: مکانیسم و درمان سمیت استامینوفن
(فصل ۴ را ببینید).

SNP در منطقه گذکننده شناسایی شده‌اند. مطالعات همراهی
با فارماکوکینتیک‌های دارویی منجر به نتایج مرکب شده است.

پلی‌مورفیسم‌های آنتی ژن لکوسیت انسانی HLA (Human Leukocyte Angigen)

پلی‌مورفیسم‌های HLA با تنوع در پاسخ‌های ایمنولوژیک به

پلی مورفیسم قرار گرفت. او از محقق اصلی اطلاع یافت که ژنومش به طور غیرقابل انتظاری حاوی یک پلی مورفیسم نوکلئوتیدی منفرد (SNP) مهم است. کدام پلی مورفیسم زیر با خطر همولیز و افزایش مقاومت به مالاریا همراه است؟

الف) CYP2D6*3

ب) CYP2D19*2

ج) TPMT*2

د) UG1TA1*28

ه) G\6PD-(A)-Canton

۵. یک کودک ۷ ساله با کما و سیانوز به بخش اورژانس آورده شده است. مادرش می‌گوید که به دخترش کدئین همراه با استامینوفن به علت سوزش شدید پس از افتادن داده است. مدت کوتاهی پس از اولین دوز، کودک کبود شده و پاسخی نداده است. کدام یک از آل‌های زیر ممکن است مسئول این تظاهر باشد؟

الف) CYP2D6*1×3 ب) CYP2C19*2

ج) CYP2C9*3 د) CYPD*2A

ه) UGT1A1*28

پاسخ‌ها

۱. کلوییدوگرل یک پیش‌دارو است که باید به یک متابولیت فعال مهارکننده پلاکت توسط CYP2C19 متابولیزه شود. متابولیزه‌کننده‌های ضعیف مهار پلاکتی ناکافی ایجاد می‌کنند و Em ها و Um ها ممکن است اثر زیاده‌تر و خونریزی بدهند. پراسوگرل و تیکاگرلور نیاز به فعال‌سازی با P450 ندارند و چنین خطری ندارد. پاسخ گزینه «الف» است.

۲. CYP2D6*1×3 یک آلل عملکردزاست و با افزایش اثر و سمیت کدئین همراه است. CYP2C19*2 یک آلل غیر عملکردی است و با کاهش اثربخشی کلوییدوگرل همراه است. CYP2C19*3 با آلل کاهش عملکرد VCORC1 با پاکسازی کمتر وارفارین همراه است. UGT1A1*28 یک آلل کاهش عملکرد برای UDP گلوکوروئیدیل ترانسفراز است و سمیت ایرینوتکان را افزایش می‌دهد. ۵ فلوئورواوراسیل توسط DPD پاک می‌شود. آلل DYPD*2A غیرعملکردی است. پاسخ گزینه «د» است.

حفظ مهارت: مکانیسم و درمان سمیت استامینوفن

(فصل ۴ را ببینید)

یک پسر ۱۷ ساله در بخش اورژانس بستری شده و شک به مصرف بیش از حد (overdose) استامینوفن وجود دارد. مکانیسم مسمومیت با استامینوفن چیست و چگونه درمان می‌شود؟ پاسخ فقط مهارت در انتخابی فعل وجود دارد.

سوالات

۱. یک مرد ۵۹ ساله با سندرم کرونری حاد در بیمارستان برای PCI اورژانس استنت کرونری بستری شده است. کدامیک از داروهای زیر ممکن است باعث نتایج پیش‌بینی نشده براساس ژنوتیپ CYP2C19 بیمار گردد؟
الف) کلوییدوگرل

ب) کدئین

ج) پراسوگرل

د) تیکاگرلور

ه) وارفارین

۲. یک خانم ۶۲ ساله با سرطان پیشرفته کولون تحت درمان با ۵ فلوئورواوراسیل داخل وریدی است. در طی چند روز، او دچار اسهال شدید می‌شود و در طی یک هفته به نوتروپنی شدید دچار می‌شود. کدام پلی مورفیسم زیر با احتمال بیشتری مسئول است؟

الف) CYP2D6*1×3

ب) CYP2C19*2

ج) CYP2C9*3

د) DYPD*2A

ه) UGT1A1*28

۳. مرد ۳۸ ساله‌ای تحت درمان AIDS قرار گرفته است. زمانی که درمان با آباکاویر شروع شد، او دچار راش پوستی شدید گردید. کدام تشخیص فارماکوژنومی این راش پوستی را توضیح می‌دهد؟

الف) CYP2D6*3 (Pm)

ب) CYP3A5*3 (Pm)

ج) HLA-B57.1 (Em)

د) SLCO1B1*5 (Pm)

۴. یک دانشجو به صورت داوطلبانه تحت باز کردن کد ژنوم (Decoding) به عنوان بخشی از مطالعه گسترده

۵. همانطور که در پاسخ‌ها گفته شد، SNPها در CYP2D6 ممکن است اثربخشی و سمیت کدئین را افزایش یا کاهش دهند زیرا آنزیم CYP2D6 مسئول تبدیل کدئین به متابولیت فعال آن یعنی مورفین است. CYP2D6*1×N و CYP2D6*2×N پلی‌مورفیسم‌های عملکردزایی هستند که منجر به تبدیل موثرتر به مورفین می‌شوند و خطر سرکوب تنفسی ناشی از اپیوئید را افزایش می‌دهند پاسخ گزینه «الف» است.

پاسخ حفظ مهارت: درمان و سمیت استامینوفن

در دوزهای طبیعی و در افراد با عملکرد کبدی نرمال، استامینوفن به کنتراکته‌های کلوروکرونیل و سولفات تبدیل و دفع می‌شود. overdose (دوز بیش از حد) یا دوزهای بالای درمانی در افراد با عملکرد کبدی غیرطبیعی باعث غلبه سیستم فاز II می‌شود و منجر به تجمع داخل سلولی یک حد واسطه واکنشی می‌گردد که می‌تواند یا پروتئین‌های سلولی اصلی ترکیب شده ایجاد نگره‌ز کبدی نمایند. درمان تلاش می‌کند تا فعالیت پاکسازی کنترده‌ی رادیکال آزاد با N-استیل سیستئین به حداکثر برسد.

۳. متابولیزه‌کننده ضعیف ژنوتیپ CYP2D6*3، مستعد کاهش اثربخشی کدئین هستند. متابولیزه‌کننده‌های ضعیف CYP3A5*3 کاهش پاکسازی تاکرولیموس را نشان می‌دهند. سمیت سیمواستاتین (میوپاتی) با متابولیزه‌کننده ضعیف SLCO1B1 تقویت می‌شود. متابولیزه‌کننده‌های تقویت شده HLAB*57.01، مستعد راش‌های آباکاویر و آسیب کبدی با فلوکلوگزاسیلین هستند پاسخ گزینه «ج» است.

۴. CYP2D6*3 با کاهش اثربخشی کدئین همراه است. CYP2D19*2 منجر به کاهش تبدیل کلوییدوگرل به متابولیت‌های فعالش می‌شود. TPMT2 با کاهش پاکسازی ۶- مرکاپتوپورین و افزایش سمیت همراه است. UGT1A1*28 باعث کاهش پاکسازی و افزایش سمیت SN-38 یعنی متابولیت فعال ایرینوتکان می‌شود. G6PD-(A)-Canton یک آلل کاهش عملکرد ژن گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز است که باعث کاهش ذخایر داخل سلولی گلوکاتایون می‌شود، خطر همولیز را زیاد می‌کند اما استعداد ابتلا به مالاریا را کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه «ه» است.

مسئله بالینی

زمانی که شما این فصل را تکمیل کردید باید بتوانید:

- ۳ پلی‌مورفیسم ژنی که اثربخشی یا سمیت دارو را افزایش یا کاهش می‌دهند، نام ببرید.
- ۳ دارو که ممکن است به تنظیم دوز در جمعیت ژنی ویژه نیاز داشته باشند نام ببرید.
- یک دارو که به علت پلی‌مورفیسم آن، سمی‌تر است نام ببرید.
- یک دارو که به علت پلی‌مورفیسم فاقد عملکردی آن کمتر اثربخش است نام ببرید.

فصل ۵- جدول خلاصه

توضیحات

مفهوم اصلی

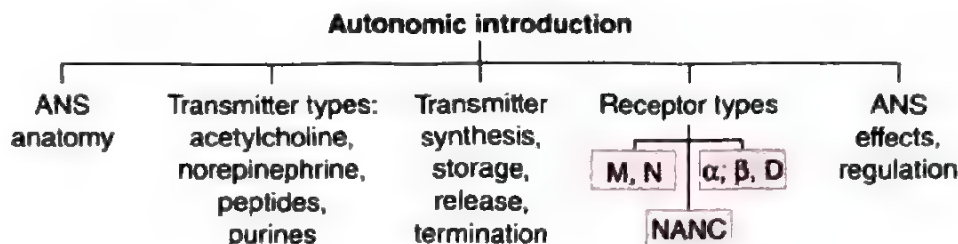
کسب ژنتیکی عملکرد	افزایش عملکرد آنزیم یا هدف ناقل به علت کپی‌های متعدد ژن یا پلی‌مورفیسم ژنی منجر به تغییر ساختار مولکول هدف حاصل
فقدان ژنتیکی عملکرد	کاهش عملکرد هدف ناقل یا آنزیم به علت عدم توانایی بیان ژن یا تغییر ساختار مولکول هدف حاصل
SNP مترادف و غیر مترادف	اگر یک SNP باعث هیچ تغییری در اسید آمینه‌ی ویژه حاصل از تریاد بازی DNA نشود یک SNP مترادف است و تغییری در فنوتیپ انتظار نمی‌رود. اگر یک SNP باعث کد شدن یک اسید آمینه‌ی متفاوت شود یک SNP غیر مترادف است و تغییر در عملکرد ممکن است ایجاد شود یا نشود.

فصل

۶

کلیات فارماکولوژی اتونوم

دستگاه عصبی اتونوم (ANS) مهم‌ترین بخش غیرارادی، ناخودآگاه و خودکار دستگاه عصبی است که از جنبه‌های مختلف با دستگاه عصبی سوماتیک (ارادی) تفاوت دارد. آناتومی، شیمی عصب-رسانه‌ها، مشخصات گیرنده‌ها و تلفیق عملکرد دستگاه عصبی اتونوم در ادامه شرح داده می‌شود. گروه‌های اصلی داروهای اتونوم در فصل‌های ۷ تا ۱۰ مورد بحث قرار می‌گیرند. بسیاری از داروهای سایر گروه‌ها اثرات اتونوم قابل توجهی دارند که بیشترشان نامطلوب می‌باشند.



آناتومی دستگاه عصبی اتونوم

که در دستگاه گوارش قرار داشته و عملکردهای اختصاصی در تنظیم آن دارد. دستگاه عصبی روده شامل شبکه میانتریک (شبکه اوئرباخ) و شبکه زیرمخاطی (شبکه مایسنر) می‌باشد و درون دادهایی به دستگاه عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک، ارسال کرده و برون دادهای حرکتی از آن دریافت می‌کند.

الیاف حسی (اوران) متعددی در دستگاه عصبی اتونوم وجود دارد. اینها نقش مهمی در کنترل فیزیولوژیک اعضای غیرارادی ایفا می‌کند، اما فقط چند دارو مستقیماً بر آنها اثر

بخش حرکتی (وابران) دستگاه عصبی اتونوم، مسیر اصلی انتقال اطلاعات از دستگاه عصبی مرکزی به بافت‌های عمل‌کننده غیرارادی (عضله صاف، عضله قلبی، و غدد برون ریز) می‌باشد (شکل ۱-۶). دو قسمت اصلی دستگاه اتونوم، سیستم پاراسمپاتیک (PANS) و سیستم سمپاتیک (SANS) می‌باشند. دستگاه عصبی روده (ENS)، یک بخش نیمه خودکار دستگاه عصبی اتونوم است

واژه‌های کلیدی

آدرنژیک	یک پایانه عصبی که نوراپی نفرین را به عنوان ناقل اصلی آزاد می‌کند؛ همچنین سیناپسی که نوراپی نفرین در آن ناقل اصلی می‌باشد.
آدرنوسپتور، گیرنده آدرنژیک	گیرنده‌ای که با اتصال به یکی از ناقل‌ها یا هورمون‌های کاتکول آمینی (نوراپی نفرین، اپی نفرین یا دوپامین) و داروهای مشابه، فعال می‌شود.
رفلکس گیرنده فشار (بارورسپتور)	مکانیسم هومئوستاز نورونی که فشارخون را ثابت نگه می‌دارد؛ بازوی حسی آن از گیرنده‌های فشار در سینوس کاروتید و قوس آئورت منشأ می‌گیرد؛ مسیرهای وایران از عصب‌های پاراسمپاتیک و سمپاتیک عبور می‌کنند.
کولینرژیک	یک پایانه عصبی که استیل کولین را به عنوان ناقل اصلی آزاد می‌کند؛ همچنین سیناپسی که استیل کولین در آن ناقل اصلی می‌باشد.
کولینوسپتور، گیرنده کولینرژیک	گیرنده‌ای که با اتصال به استیل کولین و داروهای مشابه، فعال می‌شود.
دوپامینرژیک	یک پایانه عصبی که دوپامین را به عنوان ناقل اصلی آزاد می‌کند؛ همچنین سیناپسی که دوپامین در آن ناقل اصلی می‌باشد.
رفلکس (بازتاب) هومئوستاتیک	یک مکانیسم جبرانی برای حفظ یک عملکرد بدن در سطحی که از قبل تعیین شده (مثلاً رفلکس گیرنده فشار برای فشارخون).
سیستم غیرآدرنژیک، غیرکولی‌نرژیک (NANC)	رشته‌های عصبی مرتبط با اعصاب اتونوم هر ناقلی را آزاد می‌کنند به غیر از نوراپی نفرین یا استیل کولین
پاراسمپاتیک	بخشی از دستگاه عصبی اتونوم که از اعصاب مغزی و بخش خاجی نخاع منشأ می‌گیرد؛ سیستم خودمختار جمجمه‌ای-خاجی.
گیرنده پس سیناپسی	گیرنده‌ای که در سمت دیستال سیناپس قرار دارد (مثلاً بر روی یک سلول عمل‌کننده یا نورون پس عقده‌ای).
گیرنده پیش سیناپسی	گیرنده‌ای که بر روی پایانه عصبی قرار دارد و ناقل عصبی از این پایانه به درون سیناپس آزاد می‌شود؛ آزادسازی ناقل را تنظیم می‌کند.
سمپاتیک	بخشی از دستگاه عصبی اتونوم که از نخاع سینه‌ای و کمری منشأ می‌گیرد. سیستم اتونوم تورا کولومبار.

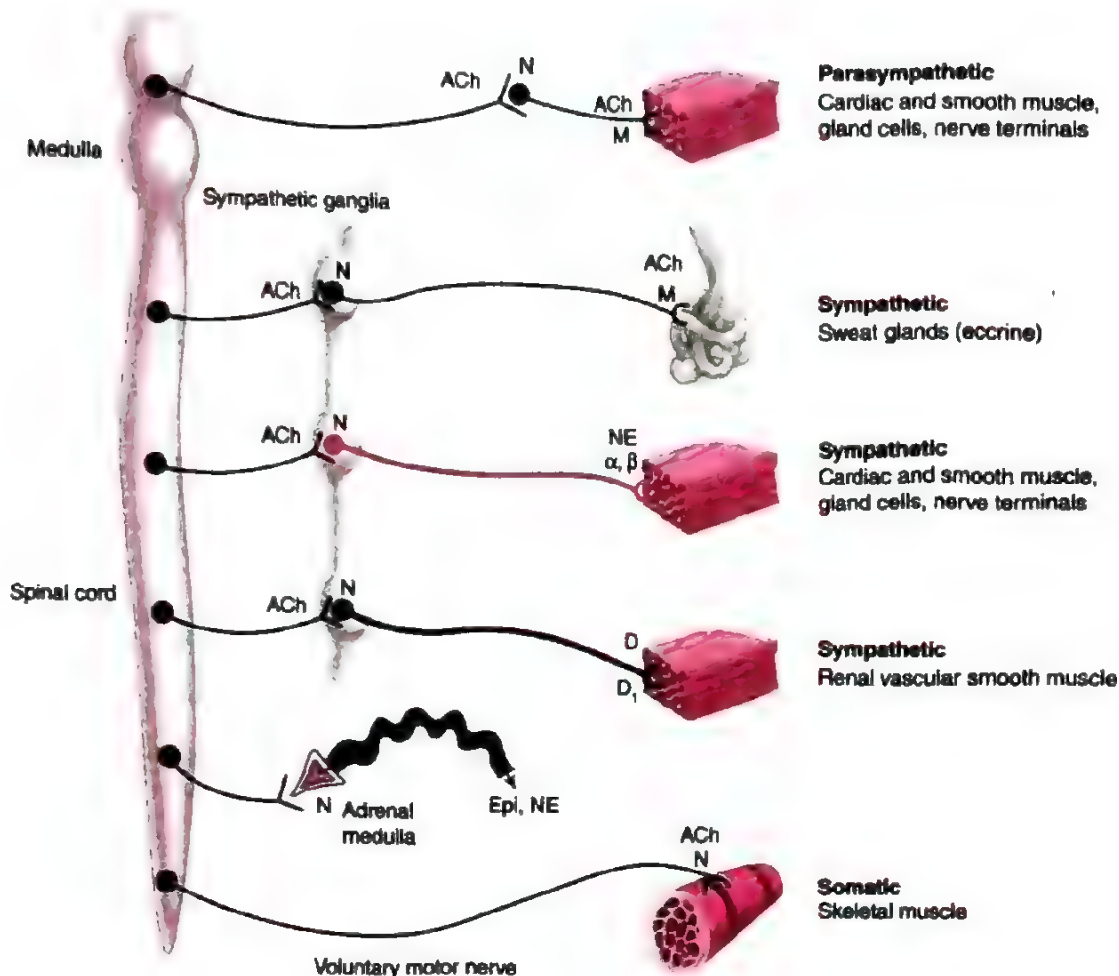
دور از نخاع، در داخل عضوی قرار دارند که اعصاب را دریافت می‌کند. به دلیل موقعیت عقده‌ها، الیاف سمپاتیک پیش عقده‌ای کوتاه و الیاف سمپاتیک پس عقده‌ای بلند هستند. عکس این مطلب در رابطه با دستگاه پاراسمپاتیک صادق است: رشته‌های پیش عقده‌ای بلند و رشته‌های پس عقده‌ای کوتاه هستند.

برخی از گیرنده‌هایی که به ناقل‌های عصبی و داروهای اتونوم پاسخ می‌دهند، عصبی دریافت نمی‌کنند. این‌ها عبارتند از: گیرنده‌های موسکارینی در آندوتلیوم عروق خونی و برخی گیرنده‌های پیش سیناپسی، و در برخی گونه‌ها، گیرنده‌های آدرنژیک در غدد عرق آپوکرین و گیرنده‌های α_2 و β در عروق خونی.

می‌گذارند. در مقابل، بیشتر داروها اثرات مهمی بر عملکرد حرکتی این ارگانها دارند.

الیاف حرکتی پیش عقده‌ای پاراسمپاتیک از هسته‌های اعصاب مغزی سوم، هفتم، نهم و دهم و بخش خاجی (معمولاً S_2-S_4) نخاع منشأ می‌گیرند. الیاف پیش عقده‌ای سمپاتیک از بخش‌های سینه‌ای (T_1-T_{12}) و کمری (L_1-L_5) نخاع منشأ می‌گیرند.

اکثر عقده‌های سمپاتیک در دو زنجیره جنب مهره‌ای در طرفین ستون نخاعی در تورا کس و شکم قرار دارند. تعداد کمی (عقده‌های جلوی مهره‌ای) در قسمت قدامی آئورت شکمی قرار دارند. اکثر عقده‌های پاراسمپاتیک، در فاصله‌ای



شکل ۱-۶ این شکل برخی از ویژگیهای دستگاه عصبی خودمختار پاراسمپاتیک و سمپاتیک را با دستگاه حرکتی سوماتیک مقایسه می‌کند. عقده‌های پاراسمپاتیک به صورت ساختارهای مجزا نمایش داده نشده، زیرا اکثر آنها در دیواره اعضای مختلف بدن که این اعصاب را دریافت می‌کنند، پراکنده هستند. تنها ۳ تا از بیش از ۲۰ عقده سمپاتیک نشان داده شده که گیرنده‌های آدرنرژیک α و β هستند؛ ACh، استیل‌کولین؛ D، دوپامین؛ D₁، گیرنده دوپامین ۱؛ Epi، اپی نفرین؛ M، موسکارینی؛ N، نیکوتینی؛ NE، نوراپی نفرین.

ناقل غدد عرقی تنظیم‌کننده دما می‌باشد. همچنین استیل‌کولین عصب‌رسانه اصلی در پیوستگاه عصبی-عضلانی عضلات مخطط پیکری (ارادی) است (شکل ۱-۶).

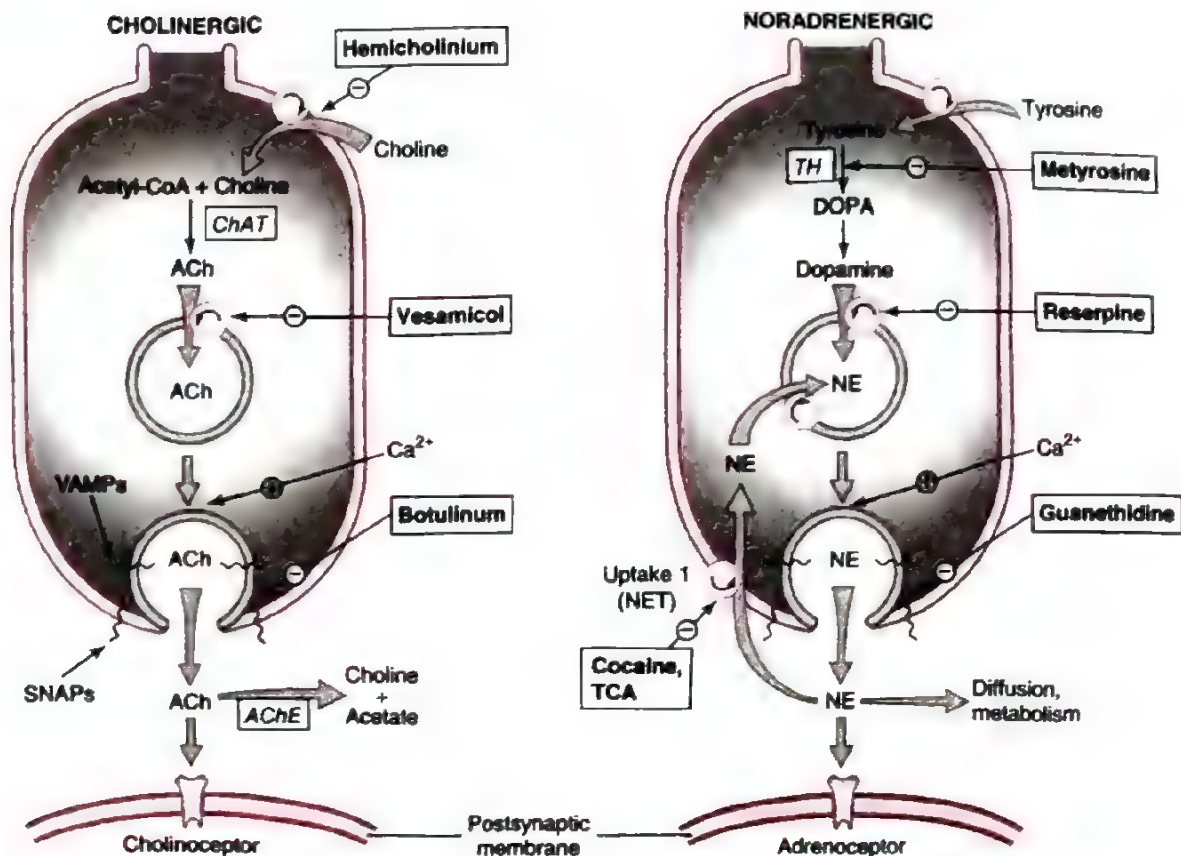
۱. ساخت و ذخیره - استیل‌کولین در پایانه عصبی توسط آنزیم کولین‌استیل ترانسفراز (ChAT) از استیل‌کوانتریم A (که در میتوکندری تولید می‌شود) و کولین (که از خلال غشای سلول حمل می‌گردد) ساخته می‌شود (شکل ۲-۶). مرحله محدودکننده سرعت، احتمالاً انتقال کولین به پایانه عصبی است. این انتقال را می‌توان به کمک یک داروی

ناقل‌های عصبی در دستگاه عصبی اتونوم

ساخت، ذخیره، آزادسازی، تعاملات گیرنده‌ای، و خاتمه اثر عصب-رسانه‌ها، همگی در عملکرد داروهای اتونوم دخیل می‌باشند (شکل ۲-۶).

الف) انتقال کولینرژیک

استیل‌کولین (ACh) عصب‌رسانه اصلی در تمام عقده‌های اتونوم و در سیناپس‌های بین نورون‌های پس‌عقده‌ای پاراسمپاتیک و سلول‌های عمل‌کننده آنها می‌باشد. استیل‌کولین در نورون‌های سمپاتیک پس‌عقده‌ای



شکل ۲- عرویزیگی‌های ساخت، ذخیره، آزادسازی و خاتمه‌اثر در پایانه‌های عصبی کولینرژیک و نورآدرنرژیک از بالا به پایین نشان داده شده است. دایره‌ها نمایانگر ناقل‌ها هستند. ACh، استیل‌کولین؛ AChE، استیل‌کولین‌استراز؛ ChAT، کولین استیل ترانسفراز؛ DOPA، دی‌هیدروکسی‌فیل‌آلانین؛ NE، نوراپی‌نفرین؛ NET، ناقل نوراپی‌نفرین؛ TCA، ضدافسردگی سه حلقه‌ای؛ TH، تیروزین هیدروکسیلاز.

می‌باشند. این تعامل به الحاق غشاهای وزیکولی و پایانه عصبی همراه با ورود کلسیم به داخل سلول، آمیختن غشای وزیکول‌ها با غشای پایانه عصبی، بازشدن یک منفذ به فضای خارج سلولی، و آزادسازی عصب‌رسانه ذخیره شده می‌انجامد. انواعی از سموم بوتولینوم، با عملکرد آنزیمی خود، سیناپتوبروین یا یکی از پروتئین‌های الحاقی یا اتصال‌دیگر را تغییر می‌دهند و از فرایند آزادسازی جلوگیری می‌کنند.

۳. خاتمه‌اثر استیل‌کولین - در شرایط طبیعی، استیل‌کولین‌استراز با تبدیل استیل‌کولین به استات و

تحقیقاتی به نام همی‌کولینینوم^۱ مهار کرد. استیل‌کولین به طور فعال توسط ناقل مرتبط با وزیکول (VAT)^۲ به وزیکول‌های خود حمل و ذخیره می‌شود. این فرایند را می‌توان به کمک داروی تحقیقاتی دیگری به نام وزامیکول^۳ مهار کرد.

۲. آزادسازی استیل‌کولین - آزادسازی عصب‌رسانه از ذخایر وزیکولی در پایانه‌های عصبی، به ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیم و آغاز یک تعامل بین پروتئین‌های SNARE^۴ (گیرنده محلول پروتئین اتصال فاکتور حساس به N - اتیل مالئیمید) نیاز دارد. پروتئین‌های SNARE شامل پروتئین‌های v-SNARE مرتبط با وزیکول (VAMPs)، پروتئین‌های غشایی مرتبط با وزیکول: سیناپتوبروین، سیناپتوتگمین) و پروتئین‌های t-SNARE مرتبط با غشای پایانه عصبی (SNAPs) پروتئین‌های مرتبط با سیناپتوزوم: SNAP25، سینتاکسین و سایرین)

1- hemicholinium

2- vesicle - associated transporter

3- vesamicol

4- soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor

مرحله دارد (شکل ۲-۶). تیروزین پس از عبور از غشای سلول توسط تیروزین هیدروکسیلاز (مرحله محدودکننده سرعت) به DOPA (دی هیدروکسی فنیل آلانین) هیدروکسیله شده، در اثر ذکربوکسیلاسیون به دوپامین تبدیل و (در درون وزیکول) به نوراپی نفرین هیدروکسیله می گردد. تیروزین هیدروکسیلاز را می توان به کمک متیروزین^۱ مهار کرد. نوراپی نفرین و دوپامین بوسیله ناقل وزیکولی منوآمین^۲ (VMAT) به وزیکول ها منتقل و در آن جا ذخیره می شوند. منوآمین اکسیداز (MAO) در میتوکندری های پایانه عصبی آدرنرژیک وجود دارد و بخشی از دوپامین و نوراپی نفرین موجود در سیتوپلاسم را غیرفعال می کند. لذا مهارکننده های MAO ممکن است ذخایر این عصب رسانی ها و سایر آمین ها را در پایانه های عصبی افزایش دهند (فصل ۳۰). VMAT را می توان به کمک رزورپین مهار کرد که منجر به تخلیه^۳ (تمام شدن) ذخیره های عصب رسانی می گردد.

۲. آزادسازی و خاتمه اثر - دوپامین و نوراپی نفرین با یک روش وابسته به کلسیم (مشابه آزادسازی استیل کولین) از پایانه های عصبی خود آزاد می شوند (قبل را ببینید). برخلاف نورونهای کولینرژیک، نورونهای دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک فاقد گیرنده برای بوتولینوم هستند و این سم را به درون پایانه عصبی حمل نمی کنند. با این حال، خاتمه اثر آنها کاملاً متفاوت با سیستم کولینرژیک است. متابولیسم، مسئول خاتمه اثر عصب رسانی های کاتکول آمینی (نوراپی نفرین و دوپامین) نیست. در عوض، انتشار و بازجذب^۴ (بویژه برداشت نوع ۱ در شکل ۲-۶ توسط ناقل نوراپی نفرین، NET، یا ناقل دوپامین، DAT)، غلظت آنها را در شکاف سیناپسی کاهش و به عملکرد آنها خاتمه می دهد. در خارج از این شکاف، این عصب رسانی ها توسط منوآمین اکسیداز (MAO) و کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT) متابولیزه و فرآورده های این واکنش های آنزیمی دفع می شوند. اندازه گیری دفع ۲۴ ساعته متانفرین، نورمتانفرین، اسید ۳ - متوکسی -

کولین، تأثیر استیل کولین را در شکاف سیناپسی خاتمه می دهد. مواد حاصله دفع نمی شوند، بلکه در بدن باز یافت می شوند. مهار استیل کولین استراز یک اثر درمانی مهم (و بالقوه سمی) برخی داروها می باشد.

۴. تأثیر داروها بر ساخت، ذخیره، آزادسازی و خاتمه اثر استیل کولین - داروهایی که در مسدود ساختن تولید استیل کولین (مثل همی کولینیوم)، ذخیره آن (مثل وزامیکول)، یا رهاسازی آن (مثل سم بوتولینوم) دخیل می باشند، برای استفاده سیستمیک زیاد ارزش ندارند چون اثراشان به اندازه کافی انتخابی نمی باشد (یعنی ممکن است عقده های سمپاتیک و پاراسمپاتیک دستگاه عصبی اتونوم و پیوسته های عصبی - عضلانی سوماتیک همگی مسدود شوند). اما چون سم بوتولینوم مولکول بسیار بزرگی است و بسیار آهسته منتشر می شود از تزریق آن می توان برای اثرات نسبتاً موضعی انتخابی بهره گرفت.

حفظ مهارت ۱: نفوذ دارو

(فصل ۱ را ببینید)

سم بوتولینوم یک پروتئین بسیار بزرگ است و در پی تزریق به بافت، نمی تواند به آسانی منتشر شود. علی رغم این ویژگی، سم از فضای خارج سلولی به پایانه های عصبی کولینرژیک وارد می شود و آزادسازی استیل کولین را متوقف می کند. چگونه سم از سد غشای لیپیدی عبور می کند؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ب) انتقال آدرنرژیک

نوراپی نفرین (NE) عصب رسانی اصلی در سیناپس های نورون پس عقده ای سمپاتیک - سلول عمل کننده در اکثر بافت ها می باشد. استثنائات مهم عبارتند از: الیاف سمپاتیکی مربوط به غدد عرق اکراین (تنظیم کننده درجه حرارت) و احتمالاً الیاف سمپاتیکی متسع کننده عروق در عضلات اسکلتی، که استیل کولین آزاد می کنند. دوپامین می تواند یک عصب رسانی متسع کننده عروق در رگ های خونی کلیه باشد اما نوراپی نفرین تنگ کننده این عروق است.

۱. ساخت و ذخیره - ساخت دوپامین و نوراپی نفرین، چند

1- metyrosine

2- vesicular monoamine transporter

3- depletion

4- reuptake

جدول ۱-۶. مشخصات مهمترین گیرنده‌های کولینرژیک در دستگاه عصبی محیطی.

Receptor	Location	Mechanism	Major Functions
M ₁	Nerve endings	G _q -coupled	↑ IP ₃ , DAG cascade
M ₂	Heart, some nerve endings	G _i -coupled	↓ cAMP, activates K ⁺ channels
M ₃	Effector cells: smooth muscle, glands, endothelium	G _q -coupled	↑ IP ₃ , DAG cascade
N _M	ANS ganglia	Na ⁺ -K ⁺ ion channel	Depolarizes, evokes action potential
N _M	Neuromuscular end plate	Na ⁺ -K ⁺ ion channel	Depolarizes, evokes action potential

IP₃, inositol trisphosphate; DAG, diacylglycerol; cAMP, cyclic adenosine monophosphate.

هم‌ناقل شناخته شده‌اند، عبارتند از: ATP، انکفالین‌ها، پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP)، نوروپپتید Y، ماده P، نوروتنسنین، سوماتوستاتین و چند ماده دیگر. به نظر می‌رسد نقش آنها در دستگاه اتونوم، تعدیل انتقال سیناپسی باشد. همین مواد در سایر سیناپس‌ها ممکن است به عنوان عصب‌رسانه اصلی عمل کنند.

گیرنده‌های سیستم عصبی اتونوم

گیرنده‌های اصلی در دستگاه عصبی اتونوم عبارتند از: کولینوسپتورها، آدرنوسپتورها، و گیرنده‌های دوپامینی که نسبتاً به تفصیل مطالعه شده‌اند. انواع زیادی از گیرنده‌ها برای مواد هم‌ناقل هنوز کاملاً شناخته نشده‌اند.

الف) کولینوسپتورها

این گیرنده‌ها که به گیرنده‌های کولینرژیک نیز معروف هستند به استیل‌کولین و آنالوگ‌های آن پاسخ می‌دهند. انواع گیرنده‌های کولینرژیک عبارتند از (جدول ۱-۶):

۱. گیرنده‌های موسکارینی — این گیرنده‌ها (همان‌طور که از نامشان برمی‌آید) به موسکارین (نوعی آلکالوئید) و استیل‌کولین پاسخ می‌دهند. فعال شدن این گیرنده‌ها، اثراتی مشابه تحریک اعصاب پاراسمپاتیک پس‌عقدی دارد.

۴- هیدروکسی ماندلیک (VMA) و سایر متابولیت‌ها، روشی برای سنجش میزان تولید کاتکول‌آمین‌ها در کل بدن است؛ این روش برای تشخیص بیماری‌هایی نظیر فنوکروموسیتوم به کار می‌رود. مهار MAO، ذخایر کاتکول‌آمین‌ها در پایانه‌های عصبی را افزایش می‌دهد و این می‌تواند اثرات بالقوه درمانی یا سمی داشته باشد. مهار COMT در مغز اثرات مفیدی در بیماری پارکینسون دارد (فصل ۲۸).

۳. تأثیر داروها بر انتقال آدرنرژیک — داروهایی که نقش مهارکننده در ساخت نوراپی‌نفرین (مانند متیروزین)، ذخیره‌سازی کاتکول‌آمین‌ها (مانند رزپین)، یا آزادسازی کاتکول‌آمین‌ها (مانند گوانتیدین) ایفا می‌کنند، در درمان برخی بیماری‌ها (از جمله فشارخون بالا) مفید هستند، زیرا عملکرد سمپاتیک (نه عملکرد پاراسمپاتیک) را مهار می‌کنند. داروهای دیگر آزادسازی کاتکول‌آمین‌ها را افزایش می‌دهند مانند آمفتامین‌ها و به گونه‌ای قابل پیش‌بینی اثرات مقلد سمپاتیک اعمال می‌کنند.

ب) هم‌ناقل‌ها^۱

بسیاری (شاید تمام) اعصاب اتونوم، حاوی وزیکول‌های ناقلی هستند که علاوه بر مواد اصلی که بحث شد، (استیل‌کولین یا نوراپی‌نفرین)، مولکول‌های عصب‌رسانه دیگری دارند. این هم‌ناقل‌ها ممکن است در داخل یک وزیکول به همراه عصب‌رسانه اصلی یا در وزیکول‌های جداگانه قرار داشته باشند. موادی که تاکنون به عنوان

جدول ۲-۶. مشخصات برخی گیرنده‌های آدرنرژیک مهم در دستگاه عصبی اتونوم.

Receptor	Location	G Protein	Second Messenger	Major Functions
Alpha ₁ (α ₁)	Effector tissues: smooth muscle, glands	G _q	↑ IP ₃ , DAG	↑ Ca ²⁺ , causes contraction, secretion
Alpha ₂ (α ₂)	Nerve endings, some smooth muscle	G _i	↓ cAMP	↓ Transmitter release (nerves), causes contraction (muscle)
Beta ₁ (β ₁)	Cardiac muscle, juxtaglomerular apparatus	G _s	↑ cAMP	↑ Heart rate, ↑ force; ↑ renin release
Beta ₂ (β ₂)	Smooth muscle, liver, heart	G _s	↑ cAMP	Relax smooth muscle; ↑ glycogenolysis; ↑ heart rate, force
Beta ₃ (β ₃)	Adipose cells	G _s	↑ cAMP	↑ Lipolysis
Dopamine ₁ (D ₁)	Smooth muscle	G _i	↑ cAMP	Relax renal vascular smooth muscle

ANS, autonomic nervous system; IP₃, inositol triphosphate; DAG, diacylglycerol; cAMP, cyclic adenosine monophosphate.

استفاده می‌کنند.

۲. گیرنده‌های بتا – گیرنده‌های بتا در اکثر انواع عضلات صاف، عضله قلبی، برخی پایانه‌های پیش‌سیناپسی، و سلول‌های چربی وجود دارند. سه زیرگونه اصلی گیرنده‌های بتا عبارتند از: β₁، β₂ و β₃. این انواع تاحدودی مشابه هستند و از یک نوع پروتئین مزدوج‌شونده G استفاده می‌کنند.

پ) گیرنده‌های دوپامینی

این‌ها (DA, D) گروهی از گیرنده‌های آدرنرژیک، اما با الگوی توزیع و عملکرد نسبتاً متفاوت می‌باشند. گیرنده‌های دوپامینی در عروق کلیوی و احشایی و در مغز، بسیار مهم هستند. هرچند حداقل ۵ نوع از این گیرنده‌ها وجود دارند، نوع D₁ مهم‌ترین گیرنده دوپامینی در سلول‌های عمل‌کننده محیطی می‌باشد. گیرنده‌های D₂ در پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی دیده می‌شوند. D₁، D₂ و انواع دیگری از گیرنده‌های دوپامینی در CNS وجود دارند.

اثرات فعال شدن اعصاب اتونوم

هر یک از انشعابات دستگاه عصبی اتونوم، تأثیر خاصی بر اعضای مختلف بدن دارد. این اثرات که در جدول ۳-۶ ذکر شده‌اند باید به خاطر سپرده شوند. برخی اعضا (مانند عنبیه چشم و گره سینوسی -

گیرنده‌های موسکارینی عمدتاً در سلول‌های عمل‌کننده اتونوم (از جمله قلب، آندوتلیوم عروق، عضلات صاف، پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی، و غدد برون‌ریز) قرار دارند. شواهدی (من جمله ژن‌ها) از وجود ۵ زیرگونه این گیرنده‌ها یافت شده‌اند که به نظر می‌رسد سه تا از آنها در انتقال عصبی اتونوم محیطی اهمیت داشته باشند. هر ۵ گیرنده، از گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G هستند (فصل ۲ را ببینید).

۲. گیرنده‌های نیکوتینی – این گیرنده‌ها روی کانال‌های یونی Na⁺/K⁺ واقع هستند و با بازکردن کانال به استیل‌کولین و نیکوتین که مقلد دیگر استیل‌کولین است (اما موسکارینی نیست)، پاسخ می‌دهند. دو نوع اصلی این گیرنده‌ها در عقده‌ها و در صفحه انتهایی عضلات اسکلتی یافت می‌شوند. گیرنده‌های نیکوتینی در این محل‌ها، گیرنده‌های غالب هستند.

ب) آدرنوسپتورها (گیرنده‌های آدرنرژیک)

انواع گیرنده‌های آدرنرژیک عبارتند از (جدول ۲-۶):

۱. گیرنده‌های آلفا – گیرنده‌های آلفا در عضله صاف عروق، پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی، پلاکت‌ها، سلول‌های چربی و نورون‌های مغز وجود دارند. گیرنده‌های آلفا به دو زیرگونه اصلی α₁ و α₂ تقسیم می‌شوند. این دو نوع از دو خانواده متمایز هستند و از پروتئین‌های مزدوج‌شونده G متفاوتی

جدول ۳-۶ اثرات مستقیم فعالیت اعصاب اتونوم بر برخی دستگاه‌های بدن.

Organ	Effect of			
	Sympathetic		Parasympathetic	
	Action ^a	Receptor ^b	Action ^a	Receptor ^b
Eye				
Iris				
Radial muscle	Contracts	α_1	---	---
Circular muscle	---	---	Contracts	M_3
Ciliary muscle	[Relaxes]	β	Contracts	M_1
Heart				
Sinoatrial node	Accelerates	β_1, β_2	Decelerates	M_2
Ectopic pacemakers	Accelerates	β_1, β_2	---	---
Contractility	Increases	β_1, β_2	Decreases (atria)	[M_2]
Blood vessels				
Skin, splanchnic vessels	Contracts	α	---	---
Skeletal muscle vessels	Relaxes	β_2	---	---
	Contracts	α	---	---
	[Relaxes]	[M^c]	---	---
Bronchiolar smooth muscle	Relaxes	β_2	Contracts	M_3
Gastrointestinal tract				
Smooth muscle				
Walls	Relaxes	$\alpha_2, ^d \beta_2$	Contracts	M_3
Sphincters	Contracts	α_1	Relaxes	M_3
Secretion	Inhibits	α_2	Increases	M_3
Myenteric plexus	---	---	Activates	M_1
Genitourinary smooth muscle				
Bladder wall	Relaxes	β_2	Contracts	M_3
Sphincter	Contracts	α_1	Relaxes	M_3
Uterus, pregnant	Relaxes	β_2	---	---
	Contracts	α	Contracts	M_3
Penis, seminal vesicles	Ejaculation	α	Erection	M
Skin				
Pilomotor smooth muscle	Contracts	α	---	---
Sweat glands				
Thermoregulatory	Increases	M	---	---
Apocrine (stress)	Increases	α	---	---
Metabolic functions				
Liver	Gluconeogenesis	β_2, α	---	---
Liver	Glycogenolysis	β_2, α	---	---
Fat cells	Lipolysis	β_3	---	---
Kidney	Renin release	β_1	---	---
Autonomic nerve endings				
Sympathetic	---	---	Decreases NE release	M^e
Parasympathetic	Decreases ACh release	α	---	---

^aLess important actions are shown in brackets.

^bSpecific receptor type: α , alpha; β , beta; M, muscarinic.

^cVascular smooth muscle in skeletal muscle has sympathetic cholinergic dilator fibers.

^dProbably through presynaptic inhibition of parasympathetic activity.

^eProbably M_1 , but M_2 may participate in some locations.

ACh, acetylcholine; NE, norepinephrine.

Modified and reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012.

اتونوم ختم می‌شوند، آزاد می‌کنند. علاوه بر نقش عصب‌رسانه‌ای، این پپتیدها آگونیستهای قوی در بسیاری از بافتهای عمل‌کننده خودمختار به ویژه عضلات صاف هستند (فصل ۱۷).

محل‌های اثر داروهای اتونوم

با توجه به مراحل انتقال تکانه‌های اتونوم از CNS تا بافت‌های عمل‌کننده، مکان‌های متعددی وجود دارند که داروهای اتونوم ممکن است بر آنها اثر گذارند. این مکان‌ها عبارتند از: مراکز CNS، عقده‌ها، پایانه‌های عصبی پس‌عقدی، گیرنده‌های سلول عمل‌کننده، و مکانیسم‌های مسؤول ساخت، ذخیره، آزادسازی و خاتمه اثر ناقل‌های عصبی. انتخابی‌ترین اثر را داروهای ایجاد می‌کنند که بر گیرنده‌هایی با عملکرد بسیار انتخابی تأثیر می‌گذارند (جدول ۴-۶). بسیاری از سموم طبیعی یا صناعی بر عملکرد اعصاب اتونوم و سوماتیک به شدت اثر می‌گذارند.

هماهنگی عملکرد اتونوم

هماهنگی عملکرد اتونوم عمدتاً بر عهده مکانیسم پس‌خوراند منفی است و در تعیین پاسخ کلی به عصب‌رسانه‌های درون‌زاد و برون‌زاد سیستم عصبی اتونوم و مشابه‌های آنها حایز اهمیت بسیاری می‌باشد. این فرآیند از گیرنده‌های تعدیل‌کننده پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی در سطح موضعی و بازتاب‌های هومئوستاتیک در سطح سیستمیک بهره می‌گیرد.

الف) هماهنگی (تنظیم) موضعی

مکانیسم پس‌خوراند موضعی در سطح پایانه‌های عصبی همه دستگاه‌های مطالعه شده بدن مشاهده می‌شود. معروف‌ترین آنها، اثر پس‌خوراند منفی نورایی‌نفرین بر آزادسازی خود از پایانه‌های عصبی آدرنژیک است. این اثر با واسطه گیرنده‌های α_2 می‌باشد که در غشاء پیش‌سیناپسی عصب قرار دارند (شکل ۳-۶).

دهلیزی قلب) هم الیاف سمپاتیک و هم الیاف پاراسمپاتیک دریافت می‌کنند. مردمک یک قطر ذاتی و طبیعی دارد که اگر تمام الیاف اتونوم را قطع کنیم، به آن باز می‌گردد. بنابراین مهار عقده‌ها به کمک دارو، باعث می‌شود تا مردمک به اندازه ذاتی‌اش برگردد. هم‌چنین، در پی قطع جریان‌های درون‌داد اتونوم، مقدار ذاتی ضربان سینوسی قلب (حدود ۱۱۰-۱۰۰ در دقیقه) حاصل می‌شود. سوآلی که مطرح می‌شود این است که چگونه می‌توان این تغییرات را در پی مهار عقده‌ها پیش‌بینی کرد؟ برای نیل به پاسخ، باید بدانیم که کدام دستگاه در هر عضو غالب می‌باشد. به عنوان مثال، دستگاه پاراسمپاتیک در مردمک و در گره سینوسی - دهلیزی در حال استراحت، غالب می‌باشد؛ در نتیجه، مسدود کردن هر دو سامانه با حذف اثرات غالب سیستم عصبی اتونوم پاراسمپاتیک و اثرات غیرغالب سیستم عصبی اتونوم سمپاتیک منجر به گشادی مردمک (میدریاز) و افزایش ضربان قلب (تاکیکاردی) می‌شود.

انتقال غیر آدرنژیک - غیر کولینرژیک^۱

برخی الیاف عصبی در بافت‌های عمل‌کننده اتونوم، ویژگی‌های هیستوشیمیایی الیاف کولینرژیک یا آدرنژیک را نشان نمی‌دهند. برخی از این‌ها الیاف حرکتی هستند که ATP (و سایر پورین‌های مشابه) را آزاد می‌کنند. پاسخ‌های حاصل از آزادسازی پورین‌ها در برونش، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری مشاهده شده است. سایر الیاف حرکتی پپتیدرژیک هستند، یعنی پپتیدها ناقل‌های اصلی آنها می‌باشند. (به لیست در قسمت قبلی هم ناقل‌ها مراجعه کنید).

برخی الیاف (فیبرها) ممکن است اکسید نیتریک آزاد کنند (یک گاز بسیار نفوذپذیر که ذخیره نمی‌شود اما براساس نیاز ساخته می‌شود) (فصل ۱۹).

سایر الیاف غیر آدرنژیک - غیر کولینرژیک، آناتومی شاخص الیاف حسی را دارند و حاوی پپتیدهایی مانند ماده P هستند که در پایانه‌های آنها ذخیره و از آنجا آزاد می‌شوند. این الیاف، "حسی - وابران" یا "حسی - عمل‌کننده موضعی" نامیده می‌شوند، زیرا در پی فعال شدن در اثر یک درون‌داد حسی، پپتیدهایی را از خود پایانه عصبی، از شاخه‌های اکسونی موضعی، و از شاخه‌های جانبی که به عقده‌های

1- nonadrenergic, noncholinergic transmission (NANC)

جدول ۴-۶ مراحل انتقال اتونومیک: تأثیر داروها.

Process	Drug Example	Site	Action
Action potential propagation	Local anesthetics, tetrodotoxin, ^a saxitoxin ^b	Nerve axons	Block sodium channels; block conduction
Transmitter synthesis	Hemicholinium	Cholinergic nerve terminals: membrane	Blocks uptake of choline and slows synthesis of acetylcholine
	Alpha-methyltyrosine (metyrosine)	Adrenergic nerve terminals and adrenal medulla: cytoplasm	Slows synthesis of norepinephrine
Transmitter storage	Vesamicol	Cholinergic terminals: vesicles	Prevents storage; depletes
	Reserpine	Adrenergic terminals: vesicles	Prevents storage; depletes
Transmitter release	Many ^c	Nerve terminal membrane receptors	Modulates release
	α -Conotoxin GVIA ^d	Nerve terminal calcium channels	Reduces release
	Botulinum toxin	Cholinergic vesicles	Prevents release
	Alpha-latrotoxin ^e	Cholinergic and adrenergic vesicles	Causes explosive release
	Tyramine, amphetamine	Adrenergic nerve terminals	Promotes release
Transmitter uptake after release	Cocaine, tricyclic antidepressants	Adrenergic nerve terminals	Inhibit uptake; increase transmitter effect on postsynaptic receptors
	6-Hydroxydopamine	Adrenergic nerve terminals	Destroys the terminals
Receptor activation or blockade	Norepinephrine	Receptors at adrenergic junctions	Binds α receptors; causes activation
	Phentolamine	Receptors at adrenergic junctions	Binds α receptors; prevents activation
	Isoproterenol	Receptors at adrenergic junctions	Binds β receptors; activates adenylyl cyclase
	Propranolol	Receptors at adrenergic junctions	Binds β receptors; prevents activation
	Nicotine	Receptors at nicotinic cholinergic junctions (autonomic ganglia, neuromuscular end plates)	Binds nicotinic receptors; opens ion channel in post-synaptic membrane
	Hexamethonium	Ganglionic nicotinic receptors	Prevents activation of N_A receptors
	Tubocurarine	Neuromuscular end plates	Prevents activation of N_M receptors
	Bethanechol	Parasympathetic effector cells (smooth muscle, glands)	Binds and activates muscarinic receptors
	Atropine	Parasympathetic effector cells	Binds muscarinic receptors; prevents activation
Enzymatic inactivation of transmitter	Neostigmine	Cholinergic synapses (acetylcholinesterase)	Inhibits enzyme; prolongs and intensifies transmitter action
	Tranlylcypromine	Adrenergic nerve terminals (monoamine oxidase)	Inhibits enzyme; increases stored transmitter pool

^aToxin of puffer fish, California newt.

^bToxin of *Gonyaulax* (red tide organism).

^cNorepinephrine, dopamine, acetylcholine, angiotensin II, various prostaglandins, etc.

^dToxin of marine snails of the genus *Conus*.

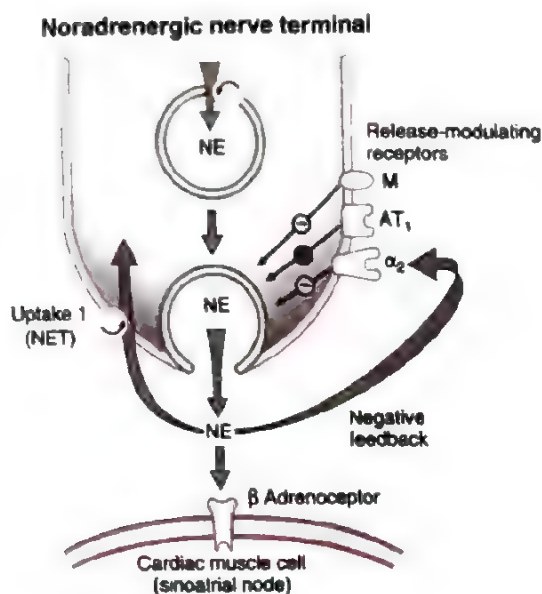
^eBlack widow spider venom.

Modified and reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012.

پپتیدها و سایر مواد یافت شده‌اند. تنظیم پیش‌سیناپسی توسط انواع مواد درون‌زاد، احتمالاً در تمام الیاف عصبی روی می‌دهد.

گیرنده‌های تعدیل‌کننده پس‌سیناپسی از جمله دو نوع

گیرنده‌های پیش‌سیناپسی که با اتصال به ناقل عصبی اصلی، آزادسازی آن را تنظیم می‌کنند، **گیرنده‌های خودی^۱** نامیده می‌شوند. همچنین گیرنده‌های دیگر موسوم به **گیرنده‌های غیرخودی^۲** نیز، آزادسازی ناقل عصبی را تعدیل می‌کنند؛ در پایانه‌های عصبی آدرنرژیک، گیرنده‌هایی برای استیل‌کولین، هیستامین، سروتونین، پروستاگلاندین‌ها،



شکل ۳-۶. کنترل موضعی عملکرد ANS از طریق تعدیل آزادسازی ناقل عصبی. در این مثال، آزادسازی نوراپی نفرین (NE) از پایانه عصبی سمپاتیک توسط خود نوراپی نفرین (با اثر بر گیرنده های خودی پیش سیناپسی α₂) و توسط استیل کولین و آنژیوتانسین II (با اثر بر گیرنده های غیرخودی) تعدیل می شود. همچنین مواد متعدد دیگری، بر فرآیند آزادسازی اثر می گذارند (به متن مراجعه کنید). AT₁، گیرنده آنژیوتانسین II؛ M، گیرنده موسکارینی؛ NET، ناقل نوراپی نفرین.

مانند hexamethonium می تواند این پاسخ ANS را مهار کنند. با افزایش تولید آلدوسترون و احتباس آب و نمک توسط کلیه ها، حجم خون به حد طبیعی بازگردانده می شود. این پاسخ های جبرانی ممکن است تا آن حد قوی باشند که بر برخی از اثرات داروها غلبه کنند. به عنوان مثال، هنگامی که تائیکاردی جبرانی (از طریق بازتاب گیرنده فشار) و احتباس آب و نمک (از طریق پاسخ سامانه رنین) با استفاده از داروهای اضافه تر مهار نگردد درمان فشارخون بالا با یک گشادکننده عروق مثل هیدرالازین موفقیت آمیز نخواهد بود.

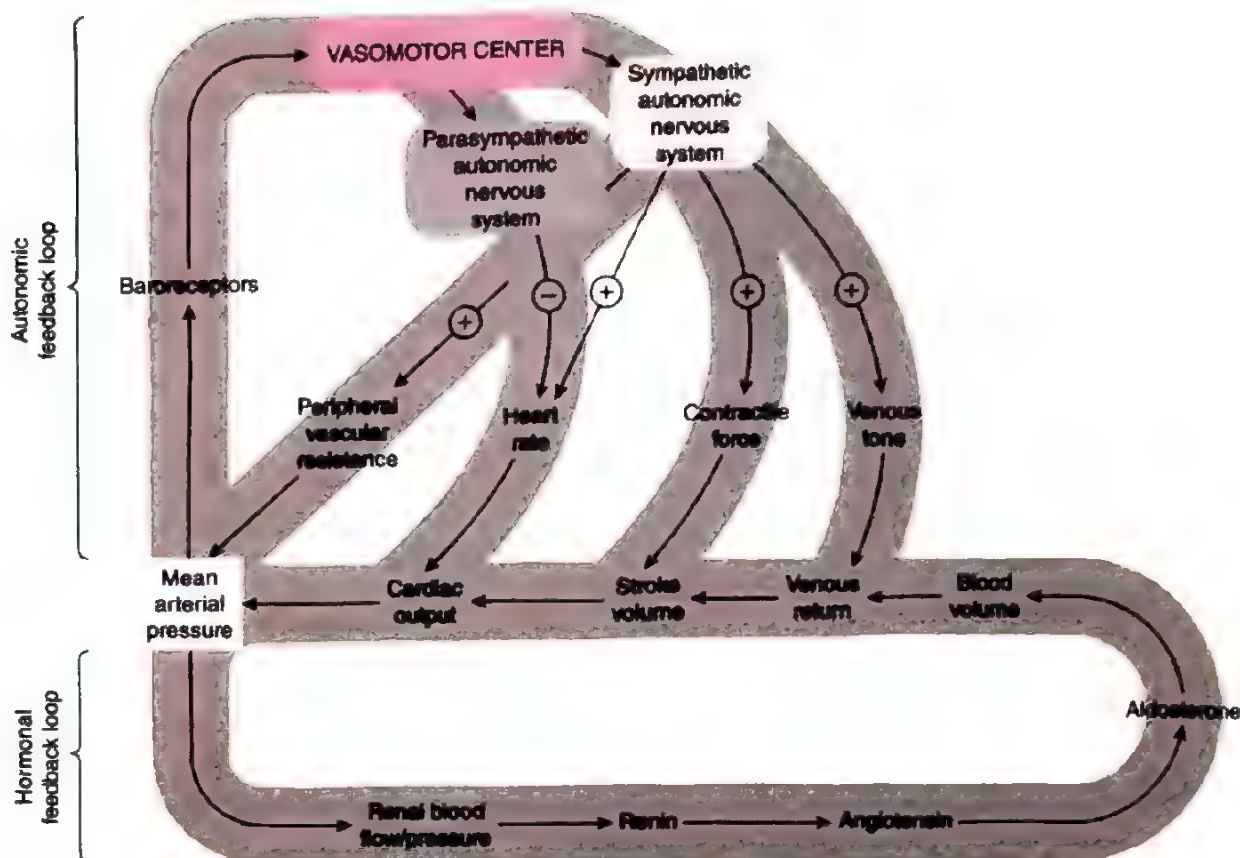
پ) تنظیم اعضای پیچیده: چشم

چشم بافت های متعدد با عملکردهای مختلف دارد که برخی از آنها را دستگاه اتونوم تنظیم می کند (شکل ۵-۶). مردمک که قبلاً نیز مورد بحث قرار گرفت، تحت کنترل متقابل سامانه عصبی خودمختار سمپاتیک (از طریق گیرنده های α روی عضله گشادکننده مردمک) و سامانه عصبی خودمختار پاراسمپاتیک (از طریق گیرنده های موسکارینی روی منقبض کننده مردمک) قرار دارد. عضله مژگانی که در تطابق نقش دارد، عمدتاً حاوی گیرنده های موسکارینی است که الیاف پاراسمپاتیک را دریافت می کنند (نقش الیاف سمپاتیک ناچیز است). از سوی دیگر، اپی تلیوم مژگانی گیرنده های بتای مهمی دارد که به ترشح زلالیه کمک می کنند. هر یک از این

گیرنده موسکارینی (M₁ و M₂) و حداقل یک نوع گیرنده پیتدرژیک، در سیناپس های عقده ای یافت شده اند (که در این مناطق، انتقال نیکوتینی غالب است). این گیرنده ها با القاء پتانسیل های پس سیناپسی آهسته تحریکی یا مهاری (IPSP یا EPSP)، انتقال را تسهیل یا مهار می کنند.

ب) بازتاب های سیستمیک

بازتاب های سیستمیک مکانیسم هایی هستند که فشارخون، حرکات گوارشی، تون مثانه، عضله صاف راه هوایی، و سایر فرایندها را تنظیم می کنند. تنظیم فشارخون توسط بازتاب های عصبی گیرنده های فشار و پاسخ هورمونی رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون، بسیار مهم است (شکل ۴-۶). این مکانیسم های هومئوستازی به منظور حفظ میانگین فشارخون شریانی در سطحی که توسط مرکز وازوموتور و حسگرهای کلیوی تعیین می گردد، تکامل یافته اند. هرگونه انحراف از این "نقطه تنظیم" فشارخون، تغییری را در فعالیت اتونوم و محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون ایجاد می کند. به عنوان مثال، افت فشارخون در اثر خونریزی، فعالیت سمپاتیک و آزادسازی رنین را افزایش می دهد. در نتیجه، مقاومت عروق محیطی، تون وریدی، ضربان قلب و نیروی قلبی در اثر آزادسازی نوراپی نفرین از پایانه های سمپاتیک افزایش می یابد. داروهای بلاک کننده گانگلیونها



شکل ۴-۶ تنظیم اتونوم و هورمونی عملکرد قلبی-عروقی. توجه کنید که دو حلقهٔ پس‌خوراند وجود دارند: حلقهٔ دستگاه عصبی اتونوم و حلقهٔ هورمونی. هر یک از این دو حلقهٔ اصلی، عناصر متعددی دارد. در حلقهٔ عصبی، درون‌داد حسی، از طریق رشته‌های آوران اعصاب نهم و دهم مجموعه‌ای (PANS) به مرکز وازوموتور می‌رسد. در سمت وایران، دستگاه عصبی سمپاتیک مستقیماً بر ۴ متغیر اصلی اثر می‌گذارد: مقاومت عروق محیطی، ضربان قلب، قدرت انقباض قلب، و قوام‌وریدی. دستگاه عصبی پاراسمپاتیک مستقیماً بر ضربان قلب اثر می‌گذارد. به علاوه، آنژیوتانسین II مستقیماً مقاومت عروق محیطی، و دستگاه عصبی سمپاتیک مستقیماً ترشح رنین را افزایش می‌دهد (نشان داده نشده‌اند). از آنجایی که این مکانیسم‌ها به‌گونه‌ای تکامل یافته‌اند که فشار خون طبیعی را حفظ کنند، اثر پس‌خوراند خالص هر یک از این حلقه‌ها منفی است؛ پس‌خوراند به نحوی عمل می‌کند که تغییر در فشار خون شریانی را جبران نماید. لذا افت فشار خون در اثر خونریزی، با افزایش فعالیت سمپاتیک و آزادسازی رنین جبران می‌شود. در مقابل، افزایش فشار خون در اثر مصرف یک داروی منقبض‌کنندهٔ عروق، به کاهش فعالیت سمپاتیک، کاهش آزادسازی رنین و افزایش فعالیت پاراسمپاتیک (واگ) می‌انجامد.

گیرنده‌ها، هدف مهمی برای داروهایی می‌باشند که در فصول بعدی شرح داده می‌شوند.

سؤالات

۱. یک کودک سه ساله، محتوای دو بطری از یک داروی ضداحتقان بینی را بلعیده که جزء اصلی آن، یک آگونیست انتخابی قوی گیرنده‌های آلفا می‌باشد. کدام یک از موارد زیر، از نشانه‌های فعالیت گیرنده‌های آلفا است؟
(الف) اتساع برونش

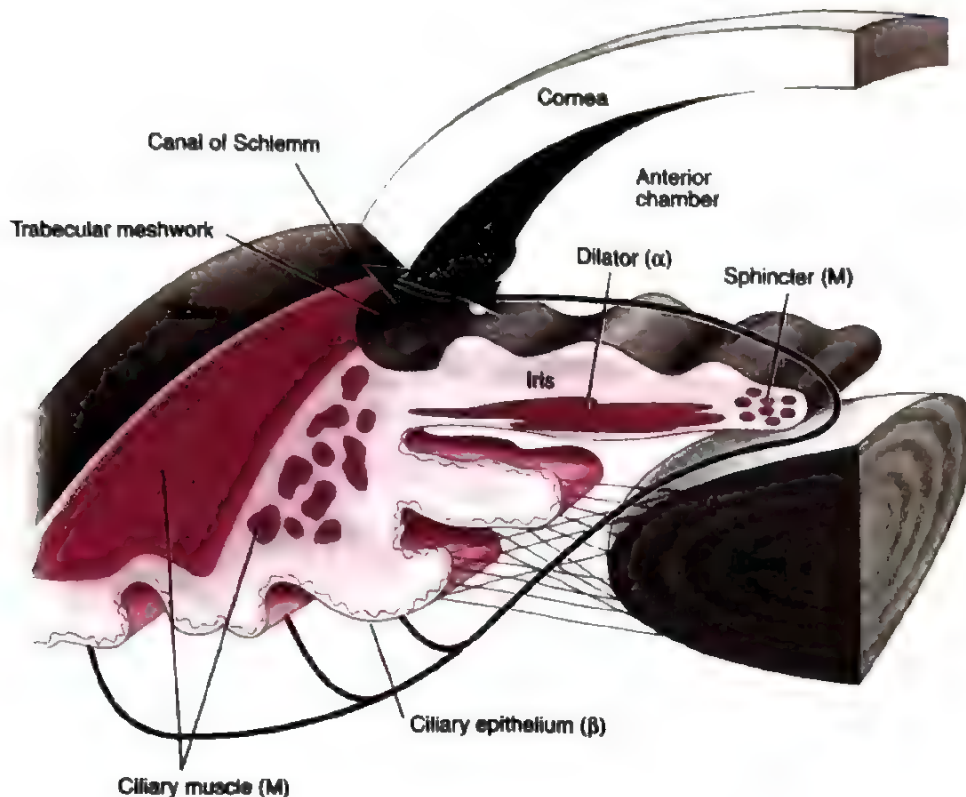
(ب) تکیکاردی

(ج) اتساع مردمک‌ها (میدریاز)

(د) رهاشدن رنین از کلیه‌ها

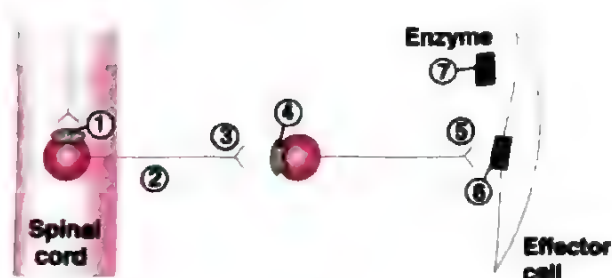
(ه) اتساع عروق خونی پوست

۲. آقای گرین یک مرد ۶۰ ساله است با فشار خون کنترل نشده ۱۷۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه. او ماینوکسیدیل دریافت می‌کند. ماینوکسیدیل یک گشادکننده قوی شریانه‌ای است که بر روی گیرنده‌های اتونوم عمل نمی‌کند. کدام یک از اثرات زیر در صورتی که از داروی دیگری استفاده



شکل ۵-۶. برخی اهداف فارماکولوژیک در چشم. این شکل اجزاء مهم چشم و گیرنده‌های آنها را نشان می‌دهد. پیکان قطور جریان زلالیه را از محل ترشح در اپی تلیوم مزگانی تا محل تخلیه در کانال شلیم نشان می‌دهد. M، گیرنده موسکارینی؛ α ، گیرنده آلفا؛ β ، گیرنده بتا.

سؤالات ۴ تا ۵: فرض کنید نمودار زیر می‌تواند فعالیت دستگاه سمپاتیک یا پاراسمپاتیک را نشان دهد.



۴. فرض کنید ساختار، بخشی از سیستم تورا کولومبار است. نوراپی نفرین بر کدام یک از محل‌های زیر اثر می‌گذارد؟

(الف) محل ۱ و ۲

(ب) محل ۳ و ۴

(ج) محل ۵ و ۶

۵. اگر سلول عمل‌کننده در این نمودار، یک عضله صاف منقبض‌کننده مردمک باشد، کدام یک از موارد زیر از محل

نشود مشاهده خواهد شد؟

(الف) تاکی‌کاردی و افزایش انقباض پذیری قلبی

(ب) تاکی‌کاردی و کاهش برون‌ده قلبی

(ج) کاهش فشار متوسط شریانی و کاهش قدرت انقباضی قلبی

(د) کاهش فشار متوسط شریانی و افزایش دفع آب و نمک توسط کلیه

(ه) فشار متوسط شریانی تغییری نمی‌کند و قدرت انقباضی قلب کاهش می‌یابد.

۳. فعال شدن کامل سیستم عصبی پاراسمپاتیک کدام یک از اثرات زیر را ایجاد می‌کند؟

(الف) اتساع برونش

(ب) کاهش تحرک روده

(ج) افزایش تعریق برای تنظیم دما

(د) افزایش تون منقبض‌کننده‌ی مردمک (میوز)

(ه) افزایش ضربان قلب (تاکی‌کاردی)

۹. کدام یک از موارد زیر، ناقل "z" را مهار می‌کند؟

- (الف) آمفتامین
- (ب) سم بوتولینوم
- (ج) کوکائین
- (د) همی‌کولینوم
- (ه) رزپین

۱۰. کدام یک از مواد زیر، ناقل "y" را مهار می‌کند؟

- (الف) کوکائین
- (ب) دوپامین
- (ج) همی‌کولینوم
- (د) رزپین
- (ه) وزامیکول

پاسخ‌ها

۱. انقباض الیاف شعاعی عنبیه باعث میدریاز می‌شود؛ این

سلول‌های عضلانی صاف، گیرنده‌های آلفا دارند. تمام موارد دیگر با واسطه گیرنده‌های بتا می‌باشد (جدول ۴-۶). پاسخ گزینه "ج" است.

۲. به علت پاسخ‌های جبرانی، دارویی که مستقیماً از طریق کاهش مقاومت عروقی، فشار خون را کاهش می‌دهد یک افزایش رفلکسی را در برون‌ده سمپاتیک، افزایش رهاسازی رنین و کاهش برون‌ده پاراسمپاتیک سبب می‌شود. در نتیجه تعداد ضربان قلب و قدرت قلبی افزایش می‌یابد. به علاوه، احتباس آب و نمک رخ می‌دهد. پاسخ گزینه «الف» است.

۳. تحریک پاراسمپاتیک منجر به انقباض عضله صاف روده‌ای و برونش و برادی‌کاردی می‌شود. غدد عرق (اکرین) برای تنظیم دما با الیاف کولینرژیک سمپاتیک عصبدهی می‌شوند نه پاراسمپاتیک. پاسخ گزینه «د» است.

۴. نوراپی‌نفرین بر گیرنده‌های آدرنرژیک پیش‌سیناپسی α_2 (محل ۵) و گیرنده‌های تنظیم‌کننده پس‌سیناپسی α_1 (محل ۶) اثر می‌کند. ممکن است نوراپی‌نفرین توسط آنزیم‌های واقع در خارج سیناپس متابولیزه شده یا مجدداً به درون پایانه عصبی باز گردانده شود. پاسخ صحیح گزینه "ج" می‌باشد.

۵. اعصابی که عضله منقبض‌کننده مردمک را عصبدهی

۶ آزاد می‌شود؟

- (الف) آدرنوسپتور آلفا ۱
- (ب) آدرنوسپتور بتا ۲
- (ج) کولینوسپتور M3
- (د) کولینوسپتور Ng

۶. جایگاه‌های گیرنده نیکوتینی در کدام یک از محل‌های زیر

موجود نمی‌باشد؟

- (الف) عضله صاف برونش
- (ب) سلول‌های منولای آدرنال
- (ج) عقده‌های پاراسمپاتیک
- (د) صفحات انتهایی عضله اسکلتی
- (ه) عقده‌های سمپاتیک

۷. چند کودک در پی مصرف غذای آلوده به سم بوتولینوم در

یک اردوی تابستانی، بستری شده‌اند. کدام یک از علایم یا نشانه‌های زیر مطابق با این مسمومیت است؟

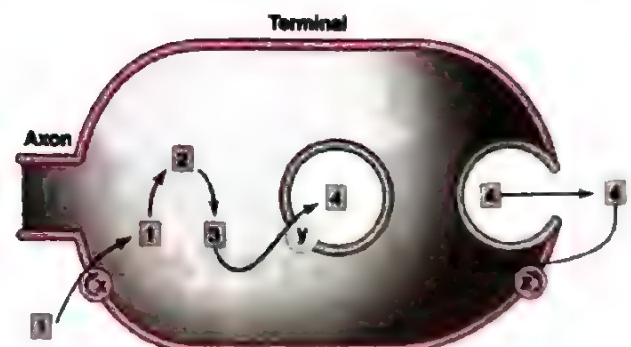
- (الف) اسپاسم برونش
- (ب) فلج جسم مژگانی
- (ج) اسهال
- (د) اسپاسم عضلات اسکلتی
- (ه) افزایش تهویه ریوی

۸. کدام عصب - رسانه در شرایط طبیعی در گره سینوسی -

دهلیزی قلب در پاسخ به افزایش فشارخون ترشح می‌شود؟

- (الف) استیل‌کولین
- (ب) دوپامین
- (ج) اپی‌نفرین
- (د) گلوتامات
- (ه) نوراپی‌نفرین

۹ تا ۱۰: فرض کنید نمودار زیر، یک پایانه عصبی پس‌عقده‌ای سمپاتیک را نشان می‌دهد.



که به گره سینوسی عصبدهی می‌کند (پایانه عصبی عصب واگ). پاسخ گزینه "الف" است.

۹. حامل برداشت مجدد "z" (به نام NET هم شناخته می‌شود) نوراپی نفرین پس از رها شدن به درون پایانه عصبی برمی‌گرداند و با کوکائین بلوک می‌شود پاسخ گزینه «ج» است.

۱۰. حامل وزیکولی "y" در شکل، دوپامین و نوراپی نفرین را به درون وزیکول می‌برد تا ذخیره شوند. این حامل می‌تواند با رزپین بلوک شود. همی‌کولینیوم و وزامیکول ناقل‌ها را در پایانه کولینرژیک بلوک می‌کنند (پاسخ گزینه «د» است).

پاسخ حفظ مهارت: نفوذ دارو

(فصل ۱ را ببینید)

سم بوتولینوم مولکول بزرگی است که نمی‌تواند با انتشار از پیری یا آب، از غشاهای عبور کند. سم باید به گیرنده‌های غشایی در سلول‌های عصبی متصل و سپس به کمک آندوسیتوز وارد شود. این گیرنده‌ها در نورون‌های کولینرژیک وجود دارند (نه در نورون‌های آدرنرژیک).

می‌کنند، اعصاب کولینرژیک پاراسمپاتیک پس - عقده‌ای هستند. عضله متسع‌کننده مردمک حاوی آدرنوسپتورهای α_1 است. پاسخ گزینه «ج» است.

۶. هر دو نوع عقده، پیوستگاه عصبی - عضلانی عضلات اسکلتی و مدولای غده فوق‌کلیوی (شکل تغییر یافته‌ای از بافت عصبی پس‌عقده‌ای سمپاتیک)، گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی دارند. عضله صاف برونش، گیرنده‌های کولینرژیک موسکارتینی و گیرنده‌های غیرکولینرژیک دارد. پاسخ گزینه "الف" است.

۷. سم بوتولینوم تمام انواع انتقال عصبی کولینرژیک را مهار می‌کند (از جمله سیناپس‌های عقده‌ای و پایانه‌های عصبی حرکتی سوماتیک). سم بوتولینوم از تخلیه وزیکول‌ها در پایانه‌های عصبی کولینرژیک جلوگیری می‌کند. تمام نشانه‌ها در این فهرست، دال بر افزایش انقباض عضلانی است، به جز فلج عضله مزگانی (فلج تطابق) که به تاری دید نزدیک می‌انجامد. پاسخ گزینه "ب" است.

۸. هرگاه فشارخون افزایش یابد، سیستم پاراسمپاتیک فعال می‌شود و سرعت ضربان قلب کاهش می‌یابد. استیل‌کولین ناقل پایانه‌های عصبی پاراسمپاتیک است

اهداف یادگیری

در پایان این فصل شما قادر خواهید بود:

- مراحل ساخت، ذخیره، آزادسازی و خاتمه اثر ناقل‌های عصبی اصلی اتونوم را شرح دهید.
- دو ماده هم‌ناقل را نام ببرید.
- انواع اصلی گیرنده‌های اتونوم و بافت‌هایی را که در آنها یافت می‌شوند نام ببرید.
- اثرات ناشی از تحریک اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک را بر اعضای مختلف بدن توضیح دهید.
- نمونه‌هایی از مهارکننده‌های ساخت، ذخیره‌سازی و آزادسازی استیل‌کولین و نوراپی نفرین را نام ببرید. تأثیر این مهارکننده‌ها را بر عملکرد اعضای مختلف بدن تخمین بزنید.
- عوامل مؤثر در فشارخون و پاسخ رفلکسی گیرنده‌های فشار را به اختلالات زیر توضیح دهید: (۱) خونریزی، (۲) تجویز یک داروی متسع‌کننده عروق، (۳) یک منقبض‌کننده عروق، (۴) یک محرک قلب، و (۵) یک سرکوب‌کننده قلب.
- نتایج پیوند قلب (و قطع اعصاب اتونوم) را بر عملکرد قلب شرح دهید.
- اثر سموم مختلف، از جمله تترودوتوکسین، ساکسی‌توکسین، سم بوتولینوم و لاتروتوکسین را بر عملکرد اعصاب توضیح دهید.

جدول خلاصه: معرفی داروهای اتونوم

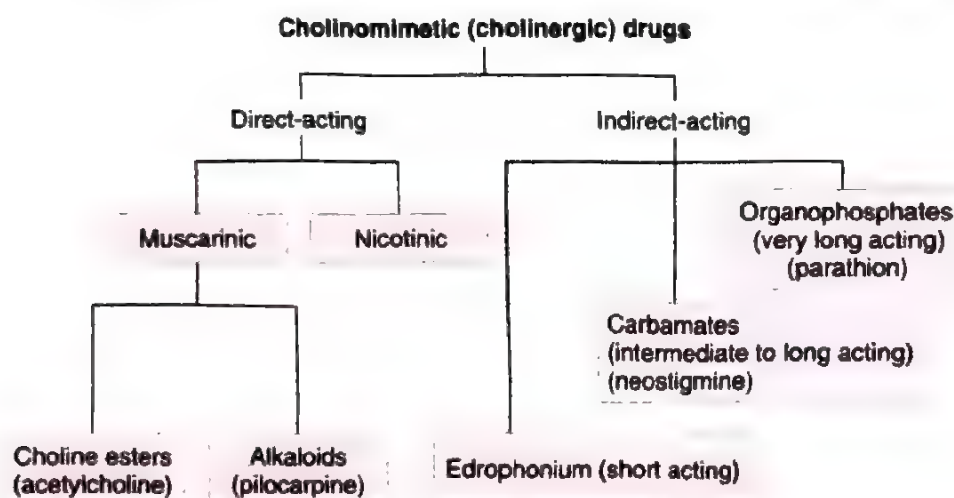
شرح	دارو
ناقل عصبی اصلی در پایانه‌های عصبی کولینرژیک (سامانه عصبی خودمختار پیش عقده‌ای، پاراسمپاتیک پس عقده‌ای، سمپاتیک پس عقده‌ای به غدد عرق تنظیم کننده دما، صفحات انتهایی عصبی - عضلانی بیکری) داروی مقلد سمپاتیک که رهاسازی کاتکول آمین‌ها از پایانه‌های عصبی آدرنرژیک را تسهیل می‌کند.	استیل کولین
سم باکتریایی که به طریقهٔ آنزیمی آزادسازی استیل کولین از پایانه‌های عصبی کولینرژیک را مهار می‌کند.	آمفتامین
داروی مقلد سمپاتیک که برداشت مجدد ناقل‌های عصبی کاتکول آمینی (نوراپی نفرین، دوپامین) توسط پایانه‌های عصبی آدرنرژیک را مختل می‌کند.	سم بوتولینوم
ناقل عصبی مهم سامانه عصبی مرکزی (CNS) که تا حدودی اثرات محیطی نیز دارد (اتساع عروق کلیوی، تحریک عضله قلب).	کوکائین
هورمونی که از مدولای فوق کلیه آزاد می‌شود؛ در سامانه عصبی مرکزی به عنوان عصب‌رسانه عمل می‌کند.	دوپامین
داروهایی که از انتقال کولین به داخل پایانه‌های عصبی کولینرژیک ممانعت می‌کنند.	اپی نفرین
داروی تحقیقاتی که تمام عقده‌های عصبی ANS را مهار می‌کند و از بروز رفلکس‌های جبرانی اتونوم جلوگیری می‌نماید.	همی کولینیوم‌ها
حاصل متابولیسم اپی نفرین و نوراپی نفرین.	هگزامتونیوم
مهارکننده تیروزین هیدروکسیلاز، آنزیم محدودکننده سرعت در تولید نوراپی نفرین.	متانفرین
ناقل عصبی اصلی در اکثر پایانه‌های عصبی پس سیناپسی سمپاتیک؛ ناقل عصبی مهم سامانه عصبی مرکزی.	متیروزین
دارویی که با مهار VMAT، از ورود دوپامین و نوراپی نفرین به داخل وزیکول‌های اعصاب آدرنرژیک ممانعت می‌کند.	نوراپی نفرین
سمومی که کانال‌های سدیم را مسدود می‌کنند و در نتیجه انتقال عصبی در همهٔ الیاف عصبی را محدود می‌سازند.	رزپین
دارویی که با مهار VMAT، از ورود استیل کولین به درون وزیکول‌های ناقل ممانعت می‌کند.	تترودوتوکسین، ساکسی توکسین
	وزامیکول

داروهای فعال کننده گیرنده های کولینرژیک و داروهای مهار کننده

کولین استراز

داروهایی که اثرات شبیه استیل کولین دارند (داروهای **مقلد کولین** - cholinomimetics) براساس نحوه عملکردشان (یعنی اثر مستقیم بر گیرنده استیل کولین یا به طور غیرمستقیم از طریق مهار کولین استراز) دو زیرگروه عمده را شامل می شوند. داروهایی که در زیرگروه با اثر مستقیم قرار دارند براساس طیف عملکردشان (یعنی اثر بر گیرنده های موسکارینی یا نیکوتینی) مجدداً به دو زیرگروه دیگر تقسیم بندی می شوند.

استیل کولین سردسته موادی است که مستقیماً بر هر دو گیرنده موسکارینی و نیکوتینی اثر می کنند. **نئوستیگمین** سردسته داروهایی است که به شکل غیرمستقیم با مهار کولین استراز عمل می کنند.



داروهای مقلد کولین با اثر مستقیم

الف) طبقه بندی

آگونیست های موسکارینی مقلد پاراسمپاتیک هستند؛ یعنی اثراتی شبیه به تحریک اعصاب پاراسمپاتیک ایجاد می کنند. پنج نوع گیرنده موسکارینی شناسایی شده (جدول ۲-۷)، ولی آگونیست های انتخابی برای تک تک این گیرنده ها برای مصارف بالینی در دسترس نیست. آگونیست های نیکوتینی بر هر دو گیرنده های عقده ای یا عصبی - عضلانی عمل می کنند. با این حال، آگونیست های نیکوتینی چندان انتخابی عمل نمی کنند. از سوی دیگر، آنتاگونیست های با قدرت انتخابی کم برای گیرنده موسکارینی و یک گروه مجزا از

این گروه شامل یک دسته استرهای کولین (استیل کولین، متاکولین، کارباکول (carbachol) و بتانکول) و یک دسته آلکالوئیدهای طبیعی (موسکارین، پیلوکارپین، نیکوتین، و لوبلین (lobelin) می باشد. داروهای جدیدتر برای کاربردهای اختصاصی معرفی می شوند. داروهای فوق از نظر طیف اثر (مقدار تحریک موسکارینی در قیاس با تحریک نیکوتینی) و ویژگی های فارماکوکینتیک تفاوت دارند (جدول ۷-۱). هر دو عامل بر کاربرد بالینی آنها اثر می گذارد.

واژه‌های کلیدی

استرهای کولین	یک داروی مقلد کولین که شامل کولین (یک الکل) یا یک مشتق کولین که با یک ماده اسیدی (مانند اسید استیک یا اسید کاربامیک) استر دار شده است؛ معمولاً به میزان ناچیزی در چربی حل می‌شود.
بحران کولینرژیک	یک وضعیت بالینی که با فعالیت بیش از حد گیرنده‌های کولینرژیک همراه است؛ در این وضعیت ممکن است ضعف عضلانی به همراه علائم پاراسمپاتیک دیده شود. معمولاً با مهارکننده‌های کولین استراز ایجاد می‌شود مانند میاستنی گراویس.
آلکالوئیدهای مقلد کولین	دارویی با ویژگی‌های بازی ضعیف (معمولاً با منشأ آمین گیاهی) که تأثیر آن مشابه استیل کولین است؛ معمولاً در چربی حل می‌شود.
سیکلواسپاسم	انقباض شدید عضله مژگانی؛ حداکثر تطابق برای دید نزدیک.
مقلد کولین با اثر مستقیم	دارویی که به گیرنده‌های کولینرژیک متصل می‌شود و آنها را فعال می‌کند؛ اثر آن مشابه استیل کولین است.
فاکتور شل‌کننده مشتق از آندوتلیوم (EDRF)	یک ماده متسع‌کننده قوی عروق — NO — که از سلولهای آندوتلیال عروق آزاد می‌شود.
مقلد کولین با اثر غیرمستقیم	دارویی که با مهار استیل کولین استراز، تأثیر استیل کولین درونزاد را تشدید می‌کند.
آگونیست موسکاربینی	یک داروی مقلد کولین که به گیرنده‌های موسکاربینی متصل می‌شود و عمدتاً تأثیر شبه موسکاربینی دارد.
بحران میاستنی	و خامت حاد علائم در بیمار مبتلا به میاستنی؛ معمولاً با افزایش دوز داروی مقلد کولینی بهبود می‌یابد؛ بحران کولینرژیکی.
آگونیست نیکوتینی	یک داروی مقلد کولین که به گیرنده‌های نیکوتینی متصل شده و عمدتاً اثرات شبه نیکوتینی دارد.
ارگانوفسفات	یک استر اسید فسفریک و یک الکل که کولین استراز را مهار می‌کند.
تغییر ماهیت ارگانوفسفاتی	فرآیندی که در آن، ارگانوفسفات بعد از اتصال به کولین استراز، از نظر شیمیایی تغییر یافته و محکم‌تر به آنزیم متصل می‌شود.
مقلد پاراسمپاتیک	دارویی که با تجویز آن، اثراتی شبیه به تحریک اعصاب پاراسمپاتیک مشاهده می‌گردد.

(DAG) و اینوزیتول - ۱، ۴، ۵ - تری فسفات (IP_3) می‌انجامد. DAG فعالیت پروتئین کیناز C را تعدیل می‌کند که یک آنزیم دخیل در ترشح است. IP_3 کلسیم را از ذخایر داخل سلولی آزاد می‌کند که به انقباض عضله صاف می‌انجامد. گیرنده‌های موسکاربینی M_2 از طریق پروتئین G_i مهارکننده به آدنیلیل سیکلاز متصل می‌شوند. در یک مکانیسم سوم، همین گیرنده‌های M_2 در قلب و برخی بافت‌های دیگر از طریق زیر واحد بتا - گامای پروتئین G به کانال‌های پتاسیم متصل می‌شوند؛ آگونیست‌های موسکاربینی باز شدن این کانال‌ها را تسهیل می‌کنند. گیرنده‌های M_4 و M_5 ممکن است در CNS مهم باشند اما نقش مهمی در اعضای محیطی ندارند.

۲. مکانیسم نیکوتینی — مکانیسم اثر نیکوتینی کاملاً

آنتاگونیست‌های نسبتاً انتخابی گیرنده نیکوتینی در دسترس هستند (فصل ۸).

حفظ مهارت: متابولیسم دارو

(فصل ۴ را ببینید)

متابولیسم استیل کولین در بدن، شامل هیدرولیز پیوند استری می‌باشد. به نظر شما این یک واکنش متابولیک مرحله I است یا II؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ب) مکانیسم‌های اثر در سطح مولکولی
۱. مکانیسم‌های موسکاربینی — گیرنده‌های موسکاربینی از گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G (GPCR) هستند (جدول ۲-۷). اتصال گیرنده‌های موسکاربینی M_1 و M_3 از طریق پروتئین G_q به فسفولیپاز C (یک آنزیم متصل به غشا) به آزادسازی مولکول‌های پیام‌رسان ثانویه دی‌اسیل گلیسرول

جدول ۷-۱. برخی مقلدهای کولین: طیف اثر و فارماکوکینتیک.

دارو	طیف اثر	ویژگی های فارماکوکینتیک
با اثر مستقیم		
استیل کولین	هر دو	به سرعت توسط کولین استراز (ChE) هیدرولیز می شود؛ مدت اثر ۵ تا ۳۰ ثانیه؛ حلالیت ضعیف در چربی
بتانکول	M	مقاوم در برابر کولین استراز؛ قابل مصرف از راه خوراکی، حلالیت ضعیف در چربی؛ مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت
کارباکول	هر دو	مشابه بتانکول
پیلوکارپین	M	استر نیست، حلالیت خوب در چربی؛ مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت
نیکوتین	N	استر نیست؛ مدت اثر ۱ تا ۶ ساعت؛ حلالیت بالا در چربی
واریکلین	N	آگونیست نسبی گیرنده های نیکوتینی؛ حلالیت بالا در چربی؛ مدت اثر ۱۲ تا ۲۴ ساعت
با اثر غیر مستقیم		
ادروفونیوم	هر دو	الکل، آمین چهارم، حلالیت ضعیف در چربی، جذب خوراکی ندارد؛ مدت اثر ۵ تا ۱۵ دقیقه
تئوستیگمین	هر دو	کاربامات، آمین چهارم، حلالیت ضعیف در چربی، قابل مصرف از راه خوراکی؛ مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت یا بیشتر
فیزوستیگمین	هر دو	کاربامات، آمین سوم، حلالیت خوب در چربی، قابل مصرف از راه خوراکی؛ مدت اثر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت
پیریدوستیگمین	هر دو	کاربامات مثل تئوستیگمین اما با مدت اثر طولانی تر (۴ تا ۸ ساعت)
اکوتیوفات	هر دو	ارگانوفسفات، حلالیت متوسط در چربی؛ مدت اثر ۲ تا ۷ روز
پاراتیون	هر دو	ارگانوفسفات، حلالیت بالا در چربی؛ مدت اثر ۷ تا ۳۰ روز، حشره کش
سارین	هر دو	ارگانوفسفات، حلالیت بسیار بالا در چربی، گاز اعصاب

M، موسکارینی؛ N، نیکوتینی.

عروق، یک پاسخ مقلد پاراسمپاتیک نیست (یعنی در اثر تکانه های پاراسمپاتیک روی نمی دهد گرچه داروهای مقلد کولین با اثر مستقیم باعث اتساع عروق می شوند). اتساع عروق، حاصل آزادسازی عامل شل کننده مشتق از آندوتلیوم (EDRF؛ اکسید نیتریک و احتمالاً مواد دیگر) با واسطه گیرنده های موسکارینی فاقد عصب^۱ در سلول های آندوتلیال است. هم چنین باید بدانید که کاهش فشارخون، رفلکس گیرنده های فشار را برمی انگیزد که به تخلیه سمپاتیک جبرانی شدید به قلب می انجامد. در نتیجه، تزریق مقادیر کم تا متوسط مقلدهای کولین موسکارینی با اثر مستقیم، باعث تاحیکاردی می شود در حالی که تحریک عصب پاراسمپاتیک (واگ) موجب برادی کاردی قلب

شناسایی شده است. گیرنده نیکوتینی استیل کولین روی یک کانال پروتئینی قرار دارد که برای سدیم و پتاسیم انتخابی می باشد. هرگاه گیرنده فعال شود، کانال باز و سلول در اثر ورود سدیم دپلاریزه می شود (یک پتانسیل پس سیناپسی تحریکی؛ EPSP). اگر EPSP به اندازه کافی بزرگ باشد، یک پتانسیل عمل در غشا منتشر می شود. گیرنده های نیکوتینی موجود در سلول های عقده ای سمپاتیک و پاراسمپاتیک (N_G، N_N) نیز گفته شده) مختصری با گیرنده های موجود در صفحات انتهایی عصبی-عضلانی (N_M) فرق دارند.

پ) تأثیر بر بافت ها و اعضا

این اثرات در جدول ۷-۳ ذکر شده اند. باید بدانید که اتساع

جدول ۲-۷. انواع گیرنده‌های کولینرژیک و مکانیسم فعالیت
پساگیرنده‌ای آنها.

Receptor Type	G Protein	Postreceptor Mechanisms
M ₁	G _q	↑ IP ₃ , DAG cascade
M ₂	G _i	↓ cAMP synthesis
M ₃	G _q	↑ IP ₃ , DAG cascade
M ₄	G _i	↓ cAMP synthesis
M ₅	G _q	↑ IP ₃ , DAG cascade
N _M	None	Na ⁺ /K ⁺ depolarizing current
N _N	None	Na ⁺ /K ⁺ depolarizing current

cAMP, cyclic adenosine monophosphate; DAG, diacylglycerol; IP₃, inositol-1,4,5-trisphosphate.

آگونیست‌های نیکوتینی با اثر مستقیم، هیچ کاربرد درمانی ندارند (به جز ترک سیگار و ایجاد فلج عضلانی توسط سوکسینیل کولین [فصل ۲۷]). داروهای با اثر غیرمستقیم، در مواردی به کار می‌روند که افزایش فعالیت نیکوتینی در پیوستگاه عصبی - عضلانی لازم باشد (به مبحث میاستنی‌گراویس نگاه کنید). با این حال نیکوتین و نئونیکوتینوئیدها علیرغم گزارشات اثرات سمی آنها بر کولونی‌های زنبور عسل، هنوز هم به عنوان حشره‌کش کاربرد دارد. **وارنیکلین**^۱ یک آگونیست نیکوتینی جدید با قابلیت‌های آگونیست نسبی می‌باشد. به نظر می‌رسد این دارو ولع به نیکوتین را در افراد معتاد به مصرف سیگار از طریق عملکرد غیر اتونوم کاهش می‌دهد.

ث) سمیت

علائم و نشانه‌های بیش‌مصرف را براساس فارماکولوژی کلی استیل‌کولین می‌توان پیش‌بینی کرد.

۱. **سمیت موسکارینی** - این اثرات عبارتند از: تحریک CNS (با استرهای کولین و پیلوکارپین نادر است)، میوز، اسپاسم تطابق، انقباض برونش، افزایش فعالیت عضلات صاف گوارشی و ادراری - تناسلی، افزایش فعالیت ترش‌چی (غدد عرق، مجاری هوایی، دستگاه گوارش، غدد اشکی) و اتساع عروق. برادیکاردی گذرا و متعاقباً تاکیکاردی رفلکسی در صورت تجویز دارو به شکل یک‌جا^۲ از راه وریدی روی می‌دهد؛ در غیر این‌صورت، تاکیکاردی رفلکسی ایجاد می‌شود. موسکارین و آلکالوئیدهای مشابه در قارچ‌های خاص (گونه‌های اینوسیب^۳ و آمایتا موسکاریا) یافت می‌شوند و عامل مسمومیت کوتاه‌مدت با قارچ هستند که مشخصه آن تهوع، استفراغ، و اسهال می‌باشد (مسمومیت بسیار خطرناک‌تر و بالقوه کشنده ناشی از مصرف قارچ با آمایتا فالوئیدلس و گونه‌های مرتبط ایجاد می‌گردد و در ابتدا شامل استفراغ و اسهال بوده اما به دنبال آن نکروز کبد و کلیه عارضه می‌گردد. علت این عوارض آگونیست‌های موسکارین نیستند بلکه آمایتین و فالوئیدین می‌باشند که مهارکننده‌های RNA پلی‌مراز هستند.)

می‌شود. اثر دیگری که در پی تجویز داروهای مقلد کولین دیده می‌شود (ولی در تحریک اعصاب پاراسمپاتیک دیده نمی‌شود)، تعریق تنظیم‌کننده درجه حرارت است؛ این یک اثر کولینرژیک سمپاتیک است (فصل ۶).

اثرات بافتی و عضوی حاصل از تحریک عقده‌ای نیکوتینی، به عصبدهی اتونوم آن عضو بستگی دارد. الیاف سمپاتیک در عروق خونی غالب هستند؛ لذا فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی در اثر تخلیه اعصاب پس‌عقده‌ای سمپاتیک، به انقباض عروق می‌انجامد. الیاف پاراسمپاتیک در دستگاه گوارش غالب هستند؛ داروهای نیکوتینی با افزایش تخلیه نورون‌های پس‌عقده‌ای پاراسمپاتیک، حرکات و ترشحات گوارشی را افزایش می‌دهند. فعال شدن نیکوتینی صفحه انتهایی عصبی - عضلانی توسط داروهایی که به طور مستقیم اثر می‌کنند باعث ایجاد پرش‌ها و اسپاسم‌های عضلانی می‌شود. فعالیت طولانی به فلج می‌انجامد (فصل ۲۷) که یک خطر مهم در پی مسمومیت با حشره‌کش‌های حاوی نیکوتین و ارگانوفسفات محسوب می‌شود.

ت) کاربردهای بالینی

چند بیماری از افزایش فعالیت کولینرژیک منتفع می‌شوند از جمله گلوکوم، سندرم شوگرن، و از دست رفتن فعالیت طبیعی سامانه عصبی خودمختار پاراسمپاتیک در روده و مثانه.

1- varenicline

2- bolus

3- Inocybe

جدول ۳-۷. تأثیر مقلدهای کولین روی سیستم‌های عضوی اصلی.

عضو	پاسخ ^a
CNS	اثرات تحریکی پیچیده، برای مثال نیکوتین (افزایش خلق، هشیاری، اعتیاد)، فیزوستیگمین (تشنجات)؛ غلظت‌های بسیار بالا ممکن است باعث کوما شود.
چشم	
عضله اسفنکتر عنبیه	انقباض (میوز)
عضله مزگانی	انقباض (تطابق برای دید اجسام نزدیک)، اسپاسم عضله مزگانی (سیکلواسپاسم)
قلب	
گره سینوسی - دهلیزی	کاهش تعداد ضربان (کرونوتروپیسم منفی)، اما در فرد سالم به پاسخ بازتابی مهمی که رخ می‌دهد توجه کنید (به متن مراجعه شود)
دهلیزها	کاهش قدرت انقباضی (اینوتروپیسم منفی)؛ کاهش مدت تحریک‌ناپذیری
گره دهلیزی - بطنی	کاهش سرعت هدایت (دروموتروپیسم منفی)، افزایش مدت تحریک‌ناپذیری
بطن‌ها	کاهش اندک در قدرت انقباضی
عروق خونی	اتساع عروق از طریق رها سازی EDRF ^b از اندوتلیوم
برونش‌ها	انقباض برونش‌ها
دستگاه گوارش	
تحریک	افزایش انقباض عضله صاف، حرکات دودی
اسفنکترها	کاهش قوام، شل شدن (استثناء: انقباضات اسفنکتر معدی - مروی)
مثانه	
عضله منقبض‌کننده مثانه	افزایش انقباض
(دتروسور)	
تریگون و اسفنکتر	شل شدن؛ خروج ادرار
عضله اسکلتی	فعال ساختن صفحه انتهایی عصب - عضله، انقباض
غدد (برون ریز)	افزایش ترشح (تعریق تنظیم‌کننده دمای بدن، اشک ریزش، ترشح بزاق، ترشحات برونشی، غدد گوارشی)

^a فقط اثرات مستقیم ذکر شده‌اند؛ پاسخ هومئوستاتیک به این اثرات مستقیم ممکن است مهم باشند (به متن مراجعه کنید).

^b EDRF، فاکتور شل‌کننده مشتق از اندوتلیوم (عمدتاً اکسید نیتریک).

آگونیست‌ها با اثر غیرمستقیم

الف) طبقه‌بندی و داروی نمونه

صدها داروی مقلد کولین با اثر غیرمستقیم تولید شده‌اند که به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: استرهای اسید کاربامیک (کاربامات‌ها) و استرهای اسید فسفریک (ارگانوفسفات‌ها) این داروها مهارکننده‌های استیل کولین استراز (ACHE) هستند. نئوستیگمین یک داروی نمونه

۲. عوارض نیکوتینی - اثرات سمی شامل تحریک عقده‌ای و سپس مسدود ساختن عقده‌ها و دیپلاریزاسیون صفحه انتهایی عصبی - عضلانی هستند که منجر به پرش عضلانی^۱ و سپس فلج می‌گردد. اثرات عصبی عضلانی با جزئیات بیشتر در فصل ۲۷ گفته شده است. علایم سمیت CNS شامل تحریک (شامل تشنج) و به دنبال آن افسردگی می‌باشند. دوزهای پایین نیکوتین از طریق دود کردن بشدت اعتیادآور است.

کولینرژیک منتفع می‌شوند، می‌توان پیش‌بینی کرد (این اثرات در جدول "خلاصه داروها" به اختصار بیان شده‌اند). کاربامات‌ها (شامل **نئوستیگمین**، **فیزوستیگمین**، **آمبنونیوم** و **پیرییدوستیگمین**) بیش از ارگانوفسفات‌ها برای اهداف درمانی به کار می‌روند. درمان میاستنی از اهمیت خاصی برخوردار است. چون میاستنی یک اختلال خودایمنی است ممکن است درمان شامل برداشتن تیموس و داروهای سرکوبگر ایمنی باشد. **ریواسیتیگمین** که یک کاربامات است و چند مهارکننده کولین‌استراز دیگر منحصراً در بیماری آلزایمر به کار می‌روند. بخشی از اثرات آنها ممکن است به خاطر مکانیسم‌های ناشناخته دیگری باشد. اثرات آنها قابل توجه اما متوسط و زودگذر است. با این حال، به علت عدم دسترسی به درمان‌های بهتر، از این داروها به طور رایج در درمان این بیماری ویرانگر استفاده می‌شود. برخی کاربامات‌ها (مانند **کاربایریل**^۱) در کشاورزی به عنوان حشره‌کش استفاده می‌شوند. دو ارگانوفسفات در پزشکی به کار می‌روند: **مالاتیون**^۲ (داروی ضدگال)، و **متریفونات**^۳ (داروی ضدکرم).

کاربرد ادروفونیوم برای برگرداندن فوری انسداد عصبی - عضلانی غیردپلاریزه (فصل ۲۷)، در تشخیص میاستنی و افتراق بحران میاستنی از بحران کولینرژیک در افراد مبتلا به بیماری میاستنی گراو است. از آنجایی که در بحران میاستنی، همانند بحران کولینرژیک، ضعف عضلانی روی می‌دهد. افتراق این دو می‌تواند دشوار باشد. تجویز یک مقلد کولین کوتاه‌اثر (مانند ادروفونیوم) قدرت عضلانی را در بحران میاستنی بهبود می‌دهد، اما در بحران کولینرژیک، ضعیف‌تر می‌کند.

ث) سمیت

برخی داروهای با اثر غیرمستقیم، علاوه بر کاربردهای درمانی، دارای اهمیت بالینی نیز هستند (بویژه ارگانوفسفات‌ها) زیرا مسمومیت‌های اتفاقی در پی مصرف آفت‌کش‌های حاوی داروهای فوق‌الذکر، شایع است. سمی‌ترین این داروها (پاراتیون) اگر بلافاصله تشخیص و درمان نشود، می‌تواند به سرعت مرگبار باشد. پس از

از دسته کاربامات‌هاست در حالی که **پاراتیون** که یک حشره‌کش مهم است داروی نمونه از دسته ارگانوفسفات‌ها می‌باشد. گروه سوم فقط یک عضو مهم از نظر بالینی دارد: **ادروفونیوم** یک الککل است (نه یک استر) و نیمه‌عمر بسیار کوتاه دارد.

ب) مکانیسم اثر

هر دو گروه مهارکننده کاربامات و ارگانوفسفات به کولین‌استراز متصل و بلافاصله هیدرولیز می‌شوند. سپس بخش الککل دارو آزاد می‌شود. بخش اسیدی (یون کاربامات یا فسفات) بسیار کندتر از محل فعال آنزیم آزاد می‌شود و لذا از اتصال و هیدرولیز استیل‌کولین اندوژن جلوگیری می‌کند. بنابراین این داروها هر جا که ناقل آزاد شود، اثرات استیل‌کولین را تقویت می‌کنند. ادروفونیوم اگرچه استر نیست، اما میل اتصالی کافی برای محل فعال آنزیم دارد و بطور مشابه، از اتصال استیل‌کولین به محل فعال آنزیم بمدت ۵ تا ۱۵ دقیقه جلوگیری می‌کند. پس از هیدرولیز کاربامات‌ها، آزاد شدن یون کاربامات توسط کولین‌استراز ۲ تا ۸ ساعت طول می‌کشد. ارگانوفسفات‌ها داروهای طولانی‌اثر هستند و یک کمپلکس فسفاتی بسیار پایدار با آنزیم تشکیل می‌دهند. بعد از هیدرولیز اولیه، اسید فسفریک در عرض چند روز تا چند هفته آزاد می‌شود. بهبود تا حدودی به تولید آنزیم جدید بستگی دارد.

پ) اثرات

این داروها با مهار کولین‌استراز، غلظت، نیمه عمر و اثرات استیل‌کولین در سیناپس‌ها را (جایی که استیل‌کولین در شرایط فیزیولوژیک آزاد می‌شود) افزایش می‌دهند. به این ترتیب، این داروها با توجه به عضوی که بر آن اثر می‌کنند، تأثیر موسکاربینی یا نیکوتینی دارند. مهارکننده‌های کولین‌استراز در محل‌های فاقد عصب که استیل‌کولین در شرایط طبیعی آزاد نمی‌گردد (مثلاً در سلول‌های آندوتلیال عروق)، تأثیر چندانی ندارند.

ت) کاربردهای بالینی

کاربردهای بالینی مقلدهای کولین با اثر غیرمستقیم را با توجه به اعضا و بیماری‌هایی که از افزایش فعالیت

1- carbaryl

2- malathion

3- metrifonate

سوالات

۱. یک زن ۳۰ ساله تحت جراحی شکمی قرار گرفته است. علی‌رغم آسیب بافتی اندک، ایلئوس کامل (فقدان تحرک روده) رخ می‌دهد و بیمار از نفخ شدید شاکی است. بیمار از دشواری ادرار کردن نیز شکایت دارد. برای برطرف کردن این عوارض جراحی، اغلب تحریک خفیف مقلد کولین با بتانکول یا نئوستیگمین مؤثر است. نئوستیگمین و بتانکول در دوزهای متوسط، تفاوت قابل توجهی روی کدام یک از موارد ذکر شده در زیر دارند؟

الف) سلول‌های ترشحی معده

ب) اندوتلیوم عروقی

ج) غدد بزاقی

د) غدد عرق

ه) تون حالب

۲. پاراتیون کدام یک از ویژگی‌های زیر را دارد؟

الف) با تبدیل به پاراثوکسون، غیرفعال می‌شود.

ب) کمتر از مالاتیون برای انسان سمی است.

ج) نیمه عمر آن در محیط، از DDT بیشتر است.

د) به میزان ناچیزی از پوست و ریه‌ها جذب می‌شود.

ه) تجویز فوری پرایدوکسیم، بخشی از اثرات سمی آن را برطرف می‌کند.

۳. خانم براون چندین سال تحت درمان میاستنی گراو بوده است. این بیمار به دلیل آغاز سریع ضعف دست‌ها، دویینی و اشکال در بلع، به اورژانس مراجعه کرده است. او از تغییر در درمانش رنج می‌برد که یا بحران کولینرژیک یا بحران میاستنی، بهترین دارو برای افتراق بحران میاستنی (درمان ناکافی) از بحران کولینرژیک (درمان بیش از نیاز) کدام است؟

الف) آتروپین

ب) ادروفونیوم

ج) فیزوستیگمین

د) پرایدوکسیم

ه) پیریدوستیگمین

محافظة استاندارد از علائم حیاتی (فصل ۵۸ را ملاحظه کنید)، پادزهر انتخابی داروی موسکارینی یعنی آتروپین است، اما این دارو بر علائم نیکوتینی مسمومیت اثر ندارد. سمیت نیکوتینی با بازتولید کولین استراز فعال درمان می‌شود. اکثر ارگانوفسفاته‌ها را بلافاصله بعد از اتصال به کولین استراز، به کمک مواد بازتولید کننده، (مانند پرایدوکسیم^۱) می‌توان از آنزیم جدا کرد و این درمان می‌تواند هم علائم نیکوتینی و هم علائم موسکارینی را برطرف کند (فصل ۸). با این حال، اگر اجازه دهیم که اتصال آنزیم - فسفات ادامه یابد، aging (تغییرات شیمیایی بیشتری) روی می‌دهد و تجویز داروهای بازتولید کننده مؤثر نخواهد بود. جزئیات درمان در فصل ۸ ذکر شده است.

ارگانوفسفاته‌ها به علت سمیت و باقی ماندن کوتاه مدت در محیط، به عنوان حشره کش و داروی ضد کرم در کشاورزی استفاده گسترده‌ای دارند؛ از جمله این داروها می‌توان مالاتیون و پاراتیون را نام برد. برخی از این مواد (مانند مالاتیون، دی‌کلرووس^۲) برای انسان تقریباً بی‌خطر هستند، زیرا در پستانداران (و پرندگان) - برخلاف حشرات - به سرعت به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شوند. برخی از آنها پیش‌دارو هستند و باید به متابولیت‌های فعال تبدیل شوند (مالاثوکسون^۳ از مالاتیون، پاراثوکسون^۴ از پاراتیون). علائم و نشانه‌های مسمومیت مشابه مواردی است که برای داروهای با اثر مستقیم بیان شد، به استثناء موارد زیر: اتساع عروق یک اثر دیررس و ناشایع است؛ برادیکاردی شایع‌تر از تاکیکاردی است؛ تحریک CNS، در مسمومیت با ارگانوفسفاته‌ها و فیزوستیگمین شایع است و شامل تشنج و به دنبال آن سرکوب عملکرد تنفسی و قلبی - عروقی می‌شود. به طور خلاصه، سندرم مسمومیت مشتمل است بر اسهال، دفع ادرار، میوز، انقباض برونش، برادی‌کاردی، تحریک (عضلات اسکلتی و CNS)، و افزایش ترشح اشک، بزاق و عرق. می‌توان برای یادآوری بهتر از کلمه DUMBBELSS که از حروف اول کلمات diarrhea, bronchoconstriction, miosis, urination, salivation, lacrimation, excitation, bradycardia sweating تشکیل شده کمک گرفت.

1- pralidoxime

2- dichlorvos

3- malaoxon

4- paraoxon

۴. یک خلبان هواپیمای سم‌پاشی به طور اتفاقی در معرض مقادیر بالای یک حشره‌کش ارگانوفسفاته کشاورزی بسیار سمی قرار گرفته است. اگر این بیمار درمان نشود، مرگ احتمالاً در اثر کدام یک از موارد زیر روی می‌دهد؟

- الف) آریتمی قلبی
- ب) خونریزی گوارشی
- ج) نارسایی قلب
- د) کاهش فشارخون
- ه) نارسایی تنفسی

۵. تشخیص بیماری دیس‌اتونومیا اخیراً در آقای گرین مسجل شده است (نارسایی مزمن و ایدیوپاتیک عملکرد اتونوم). شما داروهای مختلفی را برای درمان این بیمار مدنظر دارید. پیریدوستیگمین و نئوستیگمین می‌تواند کدام یک از عوارض زیر را ایجاد کند؟

- الف) اتساع برونش
- ب) فلج عضله مژگانی
- ج) اسهال

د) مهار برگشت‌ناپذیر استیل کولین‌استراز
ه) کاهش ترشح اسید معده

۶. تحریک اعصاب پاراسمپاتیک و تزریق وریدی آهسته بتانکول، کدام یک از موارد زیر را موجب می‌شود؟

- الف) دیپلاریزاسیون سلول عقده‌ای
- ب) دیپلاریزاسیون صفحه انتهایی عضله اسکلتی
- ج) اتساع رگها

د) افزایش تون مثانه

ه) افزایش ضربان قلب

۷. کدام یک از موارد زیر، در رابطه با عملکرد و استفاده

بالینی آگونیست‌های کولینرژیک موسکارینی صحیح است؟

- الف) اتساع برونش (درمان آسم)
- ب) میوز (درمان گلوکوم)
- ج) کاهش حرکات گوارشی (درمان اسهال)
- د) کاهش انتقال عصبی - عضلانی و شل شدن عضلات اسکلتی (حین بیهوشی جراحی)
- ه) افزایش تعریق (درمان تب)

۸. کدام یک از داروهای زیر، یک مقلد کولین با اثر مستقیم و محلول در چربی است و اغلب برای تسهیل ترک سیگار به کار می‌رود؟

- الف) استیل‌کولین
- ب) بتانکول
- ج) نئوستیگمین
- د) فیزوستیگمین
- ه) وارنیکلین

۹. یک بچه سه ساله پس از مصرف دارویی از جعبه داروهای والدینش در بیمارستان بستری شده است. علایم حاکی از آن است که دارو یک مقلد کولین با اثر غیرمستقیم بدون اثر یا با اثرات اندک روی CNS و طول مدت اثر در حدود ۲-۴ ساعت است. کدام یک از موارد ذکر شده در زیر به احتمال زیاد عامل اثرات یادشده می‌باشد؟

- الف) استیل‌کولین
- ب) بتانکول
- ج) نئوستیگمین
- د) فیزوستیگمین
- ه) پیلوکارپین

* ۱. فرایند اصلی پیام‌رسان ثانویه در انقباض عضله مژگانی هنگام تمرکز دید بر اشیای نزدیک عبارت است از:

- الف) cAMP (آدنوزین منوفسفات سیکلیک)
- ب) DAG (دی‌اسیل‌گلیسرول)
- ج) دیپلاریزه شدن ورودیون‌های سدیم از طریق یک کانال
- د) IP₃ (اینوزیتول ۵ و ۴ و ۱ - تری فسفات)
- ه) NO (نیتریک اکسید)

پاسخ‌ها

۱. با توجه به این‌که نئوستیگمین بر آنزیم کولین‌استراز اثر می‌کند که در تمام سیناپس‌های کولینرژیک وجود دارد، این دارو تأثیر استیل‌کولین را در پیوستگاه‌های نیکوتینی و موسکارینی افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، بتانکول یک مقلد کولین با اثر مستقیم است که برای گیرنده‌های موسکارینی بدون در نظر گرفتن اینکه گیرنده‌ها عصبدهی شده‌اند یا خیر، انتخابی است. گیرنده‌های

با اثر مستقیم قرار نمی‌گیرند. پاسخ گزینه "د" است.

۷. آگونیست‌های موسکارینی باعث تطابق و انقباض عضله مژگانی (سیکلواسپاسم) می‌شوند که متضاد فلج تطابق (سیکلوپلژی) می‌باشد. در گلوکوم حاد زاویه بسته و گلوکوم مزمن زاویه باز این اثر موجب افزایش مطلوب خروج زلالیه و کاهش فشار داخل چشم می‌گردد. این داروها ممکن است باعث اسپاسم برونش شوند ولی هیچگونه اثری روی انتقال عصبی - عضلانی ندارند. این داروها می‌توانند باعث اسهال شوند و در درمان آن جایی ندارند. آگونیست‌های موسکارینی ممکن است باعث تعریق شوند ولی هیچ ارزشی در درمان تب ندارند. پاسخ صحیح گزینه "ب" می‌باشد.

۸. وارنیکلین یک آگونیست نسبی محلول در چربی گیرنده‌های نیکوتینی است و برای کاهش ولع تنباکو در سیگاری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. پاسخ صحیح گزینه "ه" می‌باشد.

۹. نئوستیگمین یک داروی نمونه مقلد کولین با اثر غیرمستقیم است؛ این یک داروی قطبی با حلالیت اندک در چربی است. نیمه عمر آن ۲ تا ۴ ساعت است. فیزوستیگمین یک داروی مشابه است فقط حلالیت چربی بالایی داشته و اثرات CNS آن بیشتر است. پاسخ صحیح گزینه "ج" می‌باشد.

۱۰. مقلدهای کولین با آزادسازی کلسیم داخل سلولی، موجب انقباض عضله صاف می‌شوند. این آزادسازی با افزایش IP_3 شروع می‌شود که بر گیرنده‌هایی روی رتیکولوم آندوپلاسمیک اثر می‌کند. پاسخ گزینه "د" است.

موسکارینی بر روی سلول‌های اندوتلیال عروقی عصبدهی نمی‌شوند و تنها به داروهایی دارای اثر مستقیم پاسخ می‌دهد. پاسخ «ب» است.

۲. ارگانوفسفاته‌های "تیون" (که پیوند $P=S$ دارند) در اثر تبدیل به متابولیت‌های "توکسون" (که پیوند $P=O$ دارند)، فعال و نه غیرفعال می‌شوند. این‌ها نسبت به حشره‌کش‌های هیدروکربنی هالوژنه (مانند DDT)، ثبات کمتری دارند؛ لذا در محیط، زودتر از بین می‌روند. پاراتیون سمی‌تر از مالاتیون است. پاراتیون بسیار محلول در چربی است و به سرعت از ریه‌ها و پوست جذب می‌شود. پراپیدوکسیم میل اتصالی زیادی برای اتم فسفر دارد و آنتاگونیست شیمیایی ارگانوفسفاته‌ها می‌باشد. پاسخ گزینه "ه" است.

۳. همه مهارکننده‌های کولین استراز (گزینه‌های ب، ج، یا ه) به گونه‌ای مؤثر بحران میاستنی را درمان می‌کنند. با این وجود، چون بحران کولینرژیک (اگر عامل ایجاد علایم باشد) به وسیله مقلدهای کولین بدتر می‌شود ما کوتاه‌اثرترین مهارکننده کولین استراز یعنی ادروفونیوم را انتخاب می‌کنیم. پاسخ صحیح گزینه "ب" می‌باشد.

۴. نارسایی تنفسی در اثر فلج عصبی - عضلانی یا سرکوب CNS، مهم‌ترین علت مرگ‌های حاد در پی مسمومیت با مهارکننده‌های کولین استراز است. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. مهار کولین استراز به طور بارز با افزایش فعالیت رودها همراه است نه کاهش آن. (خوشبختانه تحمل نسبت به این عارضه در اکثر بیماران ایجاد می‌شود). پاسخ گزینه "ج" است.

۶. گزینه "ه" صحیح نیست، زیرا واگ ضریان قلب را کاهش می‌دهد. تحریک عصب پاراسمپاتیک باعث گشادی رگها نمی‌شود، چون اکثر عروق عصبدهی پاراسمپاتیک ندارند نتیجتاً گزینه "ج" غلط است. سلولهای عقدی و صفحات انتهایی حاوی گیرنده‌های نیکوتینی هستند که تحت تأثیر بتانکول، یک آگونیست موسکارینی

پاسخ حفظ مهارت: متابولیسم دارو

(فصل ۴ را ببینید)

استیل کولین استراز پیوندهای استر را در استیل کولین و متاکولین هیدرولیز می‌کند. این یک واکنش متابولیک مرحله I است.

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

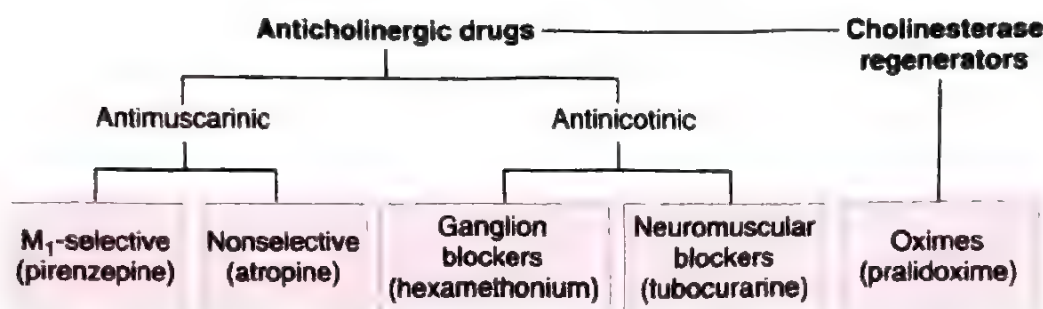
- موقعیت و انواع گیرنده‌های استیل‌کولین را در اعضای مختلف مهم (CNS)، عقده‌های خودمختار، چشم، قلب، عروق، برونش‌ها، روده، دستگاه ادراری - تناسلی، عضلات مخطط، غدد برون‌ریز) اثر می‌کنند نام ببرید.
- پیام‌رسان ثانویه دخیل و تأثیر استیل‌کولین را در اعضای مختلف مهم شرح دهید.
- کاربردهای بالینی اصلی آگونیست‌های مقلد کولین را نام ببرید.
- تفاوت‌های فارماکودینامیک داروهای مقلد کولین با اثر مستقیم و غیرمستقیم را شرح دهید.
- تفاوت‌های اصلی فارماکوکینتیک داروهای مقلد کولین با اثر مستقیم و غیرمستقیم را نام ببرید.
- علائم و نشانه‌های (۱) مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفات و (۲) مسمومیت حاد با نیکوتین را بیان کنید.

جدول خلاصه داروها: داروهای فعال کننده گیرنده کولینرژیک و داروهای مهار کننده... (ادامه)

اثر غیر مستقیم، الکل	اثر غیر مستقیم، الکل	اثر غیر مستقیم، الکل	اثر غیر مستقیم، الکل
ادروفونیوم	مهار کننده کولین استراز؛ تقویت کننده اثر ACh رها شده درونزاد	برگشت انسداد NM توسط داروهای غیر دیپلاریزه کننده؛ تشخیص میاستنی گراو	افزایش اثرات پاراسمپاتیک، به ویژه تهوع، استفراغ، اسهال، فوریت ادراری
با اثر غیر مستقیم، کاربامات‌ها	نئوستیگمین	همانند ادروفونیوم به اضافه اثر آگونیستی مستقیم نیکوتینی اندک	همانند ادروفونیوم اما مدت اثر طولانی تر
پیریدوستیگمین	همانند ادروفونیوم	درمان میاستنی	همانند ادروفونیوم اما مدت اثر طولانی تر
فیزوستیگمین	همانند ادروفونیوم	برگشت مسمومیت شدید با آتروپین (IV)؛ گشگاه در درمان گلوکوم حاد به صورت موضعی استفاده می شود	همانند ادروفونیوم اما مدت اثر طولانی تر به اضافه اثرات CNS: حملات تنج
اثر غیر مستقیم، ارگاتروفوسفات‌ها	پاراتیون	فقط مورد مصرف به عنوان حشره کش مدت اثر: روزها تا هفته‌ها	حشره کش بسیار خطرناک؛ باعث ایجاد همه اثرات پاراسمپاتیک به اضافه فلج عضلانی و کوما می گردد.
مالاتیون	همانند ادروفونیوم	حشره کش و ضد جرب (موضعی) مدت اثر: روزها	حشره کش بسیار ایمن تر نسبت به پاراتیون
سارین، تابون، غیره	همانند پاراتیون	گاز اعصاب؛ تهدید ترواریتی	همانند پاراتیون اما بسیار سریعاً کشنده
اثر غیر مستقیم، برای بیماری آلزایمر	ریواستیگمین، گالانتامین، دونه پزیل، تاکرین، (از رده خارج شده)	بیماری آلزایمر	تهوع، استفراغ محلول در چربی، وارد CNS می شود. نیمه عمر: ۱/۵ تا ۷۰ ساعت

ACh، استیل کولین؛ DAG، دی اسیل گلیسرول؛ EPSP، پتانسیل تحریکی پس سیناپسی؛ IP₃، اینوزیتول ۱، ۴ و ۵-تری فسفات.

آنتاگونیست‌های گیرنده کولینرژیک براساس طیف اثر (مهار گیرنده‌های موسکارینی یا نیکوتینی) به دو گروه تقسیم می‌شوند. این داروها آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک یا آگونیست‌های معکوس (مانند آتروپین) هستند. زیرگروه خاصی موسوم به داروهای بازتولیدکننده کولین استراز، گیرنده‌ها را مهار نمی‌کنند، بلکه آنتاگونیست‌های شیمیایی مهارکننده‌های ارگانوفسفاتی کولین استراز هستند.



نیز به زیرگروه‌هایی تقسیم‌بندی کرد. داروهایی که به علت اثرشان روی CNS یا چشم به کار می‌روند، باید به اندازه کافی در چربی محلول باشند تا از سدهای لیپیدی عبور کنند. عامل اصلی در میزان حلالیت یک دارو در چربی، وجود (یا فقدان) گروه آمین باردار پایدار (چهارم^۱) در مولکول دارو می‌باشد زیرا مولکول‌های باردار کمتر در چربی حلالیت دارند (فصل ۱ را ببینید).

آتروپین سردسته داروهای مسدودکننده غیرانتخابی گیرنده موسکارینی است. این آلکالوئید از شاه‌بیزک^۲ و بعضی گیاهان دیگر به دست می‌آید. با توجه به این‌که آتروپین آمین سوم^۳ است، نسبتاً محلول در چربی بوده و به آسانی از سدهای غشایی عبور می‌کند. این دارو به خوبی به

آنتاگونیست‌های موسکارینی

الف) طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

آنتاگونیست‌های موسکارینی براساس تأثیر (یا عدم تأثیر) انتخابی بر گیرنده‌های M خاص طبقه‌بندی می‌شوند. هرچند انواع گیرنده‌های موسکارینی شناسایی شده‌اند (فصل ۶ و ۷)، فقط دو تا از آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده M₁ به مرحله کارآزمایی بالینی رسیده‌اند (پیرنزیپین، تلنزیپین که هیچ یک از اینها در ایالات متحده استفاده نمی‌شود). با این حال، چنان که بعداً شرح داده خواهد شد چند داروی مورد استفاده در ایالات متحده تا حدودی برای زیرگونه گیرنده M₃ انتخابی هستند. اکثر داروهایی که مورد استفاده عمومی دارند نسبتاً غیراختصاصی هستند. مسدودکننده‌های گیرنده موسکارینی را می‌توان براساس اعضای هدف بالینی اصلی‌شان (CNS، چشم، برونش‌ها، یا دستگاه‌های گوارشی و ادراری - تناسلی)

1- quaternary
3- tertiary amine

2- Atropa belladonna

واژه‌های کلیدی

آنتی‌کولینرژیک	دارویی که گیرنده‌های موسکارینی یا نیکوتینی را مسدود می‌کند اما عموماً به معنای آنتی‌موسکارینی به کار می‌رود.
آنتی‌موسکارینی	دارویی که گیرنده‌های موسکارینی و نه نیکوتینی را مسدود می‌کند
تب آتروپین	هیپرترمی ناشی از داروهای آنتی‌موسکارینی؛ عمدتاً در اثر مهار تعریق ایجاد می‌شود.
برافروختگی ناشی از آتروپین	اتساع شدید عروق جلدی در بازوها، نیمه فوقانی تنه و سر در اثر داروهای آنتی‌موسکارینی؛ مکانیسم‌های آن ناشناخته است.
باز تولیدکننده کولین استراز	یک آنتاگونیست شیمیایی که به فسفرارگانوفسفات‌ها متصل می‌شود و استیل‌کولین استراز را جدا می‌سازد.
فلج مژگانی (سیلکوپلژی)	فلج تطابق مردمک؛ ناتوانی تمرکز چشم روی اشیای نزدیک
بلوک دیپلاریزان	فلج شل عضله اسکلتی در اثر دیپلاریزاسیون پایدار صفحه انتهایی عصبی - عضلانی.
میوتیک	دارویی که مردمک را تنگ می‌کند.
میدریاتیک	دارویی که مردمک را گشاد می‌کند.
بلوک غیردیپلاریزان	فلج شل عضله اسکلتی در اثر انسداد گیرنده نیکوتینی و جلوگیری از دیپلاریزاسیون صفحه انتهایی.
پاراسمپاتولیتیک	دارویی که گیرنده‌های موسکارینی را در بافتهای عمل‌کننده اتونوم مهار می‌کند و اثرات تحریک عصب
پاراسمپاتوپلژیک	پاراسمپاتیک را کاهش می‌دهد.

آگونیست معکوس هستند؛ با تجویز غلظت‌های بالای آگونیست‌های موسکارینی می‌توان بر اثر آنها غلبه کرد.

پ) اثرات

اکثر اثرات محیطی مسدود کننده‌های موسکارینی، اثرات قابل پیش‌بینی ناشی از مسدود شدن گیرنده‌های کولینرژیک می‌باشند (جدول ۱-۸). این‌ها شامل اثرات چشمی، گوارشی، ادراری - تناسلی و ترشحات می‌باشند. اثرات بر CNS کمتر قابل پیش‌بینی هستند. این اثرات در غلظت‌های درمانی عبارتند از: خواب‌آلودگی، بهبود بیماری مسافرت، و کاهش برخی علائم پارکینسونیسم. اثرات قلبی - عروقی در دوزهای درمانی عبارتند از: ابتدا کاهش ضربان قلب به دلیل فعالیت واگ (مرکزی یا به احتمال بیشتر، پیش‌سیناپسی) و متعاقباً تاکیکاردی و کاهش زمان هدایت دهلیزی - بطنی (که با توجه به مهار فعالیت محیطی واگ قابل پیش‌بینی است). ادعا شده که داروهای انتخابی برای M_1 (که در حال حاضر در ایالات متحده قابل دسترسی نمی‌باشند) تا حدی اثر انتخابی روی مجرای گوارشی دارند.

CNS، چشم و سایر اعضا نفوذ می‌کند؛ بخشی از دارو در اثر متابولیسم کبدی حذف و بخشی دیگر بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود. نیمه‌عمر در حدود ۲ ساعت است. مدت اثر آن در دوزهای معمول ۴ تا ۸ ساعت می‌باشد، به جز در چشم (جدول خلاصه دارو را ببینید).

در چشم‌پزشکی، فعالیت موضعی (توان ورود به چشم پس از تجویز در ملتحمه) و مدت اثر داروهای آنتی‌موسکارینی، در تعیین فایده هر دارو، بسیار مهم است (کاربردهای بالینی را ببینید). توان عبور از سد های لیپیدی، در تجویز یک دارو برای پارکینسونیسم، اهمیت ویژه‌ای دارد. در مقابل، داروهایی که برای تأثیر ضداسپاسم یا ضدترشح در دستگاه گوارش، مثانه یا برونش تجویز می‌شوند، باید حداقل اثر را بر CNS داشته باشند؛ اکثر این داروها گروه آمین چهارم دارند که نفوذ آنها را از سد خونی - مغزی محدود می‌سازد.

ب) مکانیسم اثر

داروهای مسدودکننده موسکارینی به شکل آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک رقابتی عمل می‌کنند، هرچند تعدادی از آنها،

جدول ۱- ۸. اثرات داروهای مسدودکننده موسکارینی.

عضو	اثر	سازوکار
CNS	آرام‌بخشی، درمان بیماری مسافرت، اثر ضد پارکینسونی، فراموشی، دلیریوم	انسدادگیرنده‌های موسکارینی، چند زیرگونه
چشم	فلج تطابق (سیکلوپلژی)، گشادی مردمک (میدریاز)	انسدادگیرنده‌های M ₃
برونش‌ها	اتساع برونش‌ها به ویژه در صورتی که دچار انقباض شده باشند	انسدادگیرنده‌های M ₃
دستگاه گوارش	شل شدن، کندی حرکات دودی، کاهش ترشح بزاق	انسدادگیرنده‌های M ₁ و M ₃
دستگاه ادراری - تناسلی	شل شدن دیواره مثانه، احتباس ادرار	انسدادگیرنده‌های M ₃ و احتمالاً انسدادگیرنده‌های M ₁
قلب	برادی کاردی آغازین به ویژه در دوزهای پایین، سپس تاکیکاردی	تاکیکاردی ناشی از انسدادگیرنده‌های M ₂ در گره سینوسی - دهلیزی
عروق خونی	انسداد اتساع موسکارینی عروق؛ تا زمانی که یک آگونیست موسکارینی حضور نداشته باشد آشکار نخواهد شد	انسدادگیرنده‌های M ₃ روی اندوتلیوم عروق
غدد	کاهش قابل ملاحظه ترشح بزاق؛ کاهش متوسط ترشح اشک و تعریق؛ کاهش کمتر ترشح معده	انسدادگیرنده‌های M ₁ و M ₃
عضله اسکلتی	ندارد	

نمونه‌هایی از داروهای آنتی‌موسکارینی هستند که در پارکینسونیسم به کار می‌روند. هرچند این داروها به اندازه لوودوپا (فصل ۲۸) مؤثر نیستند، به عنوان داروی کمکی یا وقتی بیمار به لوودوپا جواب نمی‌دهد، مفید می‌باشند. گاه بنزتروپین تزریقی برای درمان دیستونی حاد ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول تجویز می‌شود.

۲. چشم - داروهای ضد موسکارینی برای گشاد کردن مردمک به کار می‌روند. واژه belladonna به معنای زن زیبا است. زنان در قدیم از عصاره Atropa belladonna (شاهبیزک) برای گشاد کردن مردمک استفاده می‌کردند آنها همچنین باعث فلج عضله مژگانی و جلوگیری از تطابق می‌شوند. این داروها (به ترتیب نزولی مدت اثر) عبارتند از: آتروپین (< ۲۲ ساعت)، هوماتروپین (۲۴ ساعت)، سیکلوپنتولات (۱۲-۲ ساعت)، و تروپیکامید (۴-۰.۵ ساعت). این داروها از کیسه ملتحمه به خوبی به چشم

حفظ مهارت: یونی‌اسیون دارو

(فصل ۱ را ببینید)

pK_a آتروپین (یک باز ضعیف) ۹/۷ است. چند درصد از آتروپین (یک آمین) در pH ادرار ۷/۷، به شکل معلول در برمی‌آید؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ت) کاربردهای بالینی

مسدودکننده‌های موسکارینی در بیماری‌های مختلف دستگاه عصبی مرکزی، چشم، برونش‌ها، دستگاه ادراری و دستگاه گوارش کاربردهای درمانی مفیدی دارند. کاربردهای این داروها در "جدول خلاصه داروها" در انتهای این فصل آمده است.

۱. CNS - اسکوپولامین درمان استاندارد برای بیماری مسافرت^۱ است؛ این دارو یکی از مؤثرترین داروها برای این بیماری می‌باشد. یک فرمولاسیون به صورت چسب پوستی در دسترس است. بنزتروپین، پیریدین و تری‌هگزافنیدیل

جذب می‌شوند.

۳. برونش‌ها — آتروپین تزریقی از سالها پیش برای کاهش ترشحات تنفسی در جریان بیهوشی عمومی به کار رفته است. ایپراتروپیوم داروی آنتی‌موسکارینی آمین چهارم است که از راه استنشاقی برای کاهش انقباض برونش در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) تجویز می‌شود. هرچند ایپراتروپیوم به اندازه آگونیست‌های بتا مؤثر نیست، احتمال تکیکاردی و آریتمی قلبی در بیماران حساس کمتر است. اثرات آنتی‌موسکارینی این دارو در خارج از ریه‌ها بسیار ناچیز است، زیرا به میزان ناچیزی جذب و به سرعت متابولیزه می‌شود. تیوتروپیوم^۱ یک مشابه جدیدتر با مدت اثر طولانی‌تر می‌باشد. آکلیدینیوم (Aclidinium) یک داروی ضد موسکارینی طولانی اثر جدیدتر است که در دسترس قرار دارد و در ترکیب با یک آگونیست آدنورسپتور β_2 برای درمان COPD به کار می‌رود.

۴. دستگاه گوارش — در گذشته، آتروپین، متاسکوپولامین و پروپانتلین برای کاهش ترشح اسید در بیماری اسید - پپتیک به کار می‌رفت، لیکن این داروها به اندازه مهارکننده‌های H_2 (فصل ۱۶) و مهارکننده‌های پمپ پروتون (فصل ۵۹) مؤثر نبوده و با عوارض جانبی بیشتر و شدیدتر همراه هستند. پیرنزیپین که یک مهارکننده موسکارینی انتخابی M_1 است در اروپا برای درمان زخم پپتیک به کار می‌رود. همچنین مهارکننده‌های موسکارینی به کاهش کرامپ و حرکات بیش از حد روده در اسهال گذرا کمک می‌کنند، ولی داروهایی مانند دیفنوکسیلات و لوپرامید (فصل ۵۹، ۳۱) مؤثرتر هستند.

۵. مثانه — اکسی‌بوتینین^۲، تلترودین^۳، و داروهای مشابه ممکن است در کاهش فوریت در دفع ادرار (در سیستم خفیف) و کاهش اسپاسم مثانه (در پی جراحی اورولوژی) مفید باشند. تلترودین، داریفناسین^۴، سولیفناسین^۵، و فسوتروپیدین^۶ و پروپیورین (Propiverine) اندکی برای گیرنده‌های M_3 انتخابی‌اند و برای درمان بی‌اختیاری استرسی ادرار ساخته شده‌اند.

۶. سمیت با مهارکننده کولین استراز — آتروپین زمانی که در دوزهای بالا به صورت داخل وریدی داده شود، نشانه‌های موسکارینی مسمومیت با مهارکننده‌های AChE را کاهش می‌دهد. پرایدوکسیم (ادامه را ببینید) برای باز تولید AChE فعال به کار می‌رود.

(ث) سمیت

یک جمله سنتی برای به‌خاطر سپاری مسمومیت با آتروپین این است: «خشک مثل استخوان، داغ مثل تپانچه، سرخ مثل لبو، خل و دیوانه»^۷. این توصیف بیانگر اثرات ضد موسکارینی قابل پیش‌بینی و برخی اثرات غیرقابل پیش‌بینی است.

۱. سمیت‌های قابل پیش‌بینی — اثرات آنتی‌موسکارینی داروها ممکن است عوارض مهم و بالقوه خطرناکی داشته باشد. مهار غدد عرق تنظیم‌کننده درجه حرارت ممکن است به هیپرترمی بیانجامد که به "تب آتروپین" معروف است (داغ مثل تپانچه). این خطرناک‌ترین اثر داروهای آنتی‌موسکارینی در بچه‌ها است و در شیرخواران می‌تواند بالقوه مرگبار باشد. در مسمومیت با آتروپین، احساس "خشک‌بودن مثل استخوان" دست می‌دهد، زیرا ترشح عرق، بزاق و اشک به شدت کاهش می‌یابد یا متوقف می‌شود. تکیکاردی متوسط شایع است و در مصرف بیش از حد، تکیکاردی شدید یا آریتمی نیز رخ می‌دهد. در سالمندان، سایر تظاهرات مسمومیت عبارتند از: اختلالات چشم (گلوکوم حاد زاویه بسته) و اختلالات مثانه (احتباس ادرار، بویژه در مردان مبتلا به هیپرپلازی پروستات). یبوست و تاری دید از تظاهرات شایع در تمام گروه‌های سنی است.

۲. سایر سمیت‌ها — برخی از عوارض که براساس مهار گیرنده‌های محیطی اتونوم، قابل پیش‌بینی نیستند عبارتند از اثرات قلبی عروقی و CNS.

- | | |
|---|-----------------|
| 1- tiotropium | 2- oxybutynin |
| 3- tolterodine | 4- darifenacin |
| 5- solifenacin | 6- fesoterodine |
| 7- dry as a bone, hot as a pistol, red as a beet, mad as a hatter | |

جدول ۲-۸. اثرات داروهای مسدودکننده عقده‌ای.

عقبو	اثرات
CNS	اثرات ضد نیکوتینی می‌تواند شامل کاهش ولع نیکوتین و تسکین سندرم توره (فقط مکامیلانین) باشد.
چشم برونش‌ها	گشادی متوسط مردمک و فلج تطابق اثرات اندک؛ در مبتلایان به آسم ممکن است اندکی گشاد شدن برونش رخ دهد
دستگاه گوارش	کاهش قابل توجه حرکات گوارشی، یبوست ممکن است شدید باشد
دستگاه ادراری - تناسلی	کاهش قابلیت انقباضی مثانه؛ اختلال در نموظ (مهار پاراسمپاتیک) و انزال (مهار سمپاتیک)
قلب	تاکیکاردی متوسط؛ کاهش قدرت انقباض قلب و برون‌ده قلبی در استراحت؛ مهار تغییرات ناشی از ورزش
عروق	کاهش قوام وریدها و شریانه‌ها، کاهش وابسته به دوز فشارخون؛ افت وضعیتی فشارخون معمولاً شدید است
غدد	کاهش ترشح بزاق، اشک، تعریق، و ترشحات معده
عضلات اسکلتی	اثر قابل توجهی ندارند

درمان این بیماری به کار می‌رفتند. متأسفانه عوارض جانبی انسداد عقده در فشارخون بالا چنان شدید بود که بیماران نمی‌توانستند این داروها را برای مدت طولانی تحمل کنند (مصرف این داروها، هم اعصاب سمپاتیک و هم اعصاب پاراسمپاتیک را مهار می‌کند) (جدول ۲-۸). ^۴ **تریمتافان** جدیدترین مسدودکننده عقده که در بالین به کار می‌رفت نیز تقریباً منسوخ شده است. این دارو به میزان ناچیزی در چربی حل می‌شود، از راه خوراکی غیرفعال است و نیمه‌عمر کوتاهی دارد. این دارو از راه وریدی برای درمان فشارخون تسریع

سمیت CNS شامل موارد زیر می‌شود: خواب‌آلودگی، فراموشی و دلیریوم یا توهم (خُل و دیوانه)؛ تشنج نیز ممکن است روی دهد. گیرنده‌های موسکاربینی مرکزی نیز احتمالاً درگیر می‌شوند. سایر گروه‌های دارویی با اثرات آنتی‌موسکاربینی مثلاً ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای ممکن است در سالمندان باعث ایجاد توهم یا دلیریوم شوند؛ افراد سالمند علی‌الخصوص به عوارض آنتی‌موسکاربینی حساس هستند. در دوزهای خیلی بالا، هدایت داخل بطنی ممکن است بلوک شود. این عمل احتمالاً به واسطه‌ی بلوک موسکاربینی نمی‌باشد و درمان آن دشوار است. اتساع عروق پوستی بازوها، سر، گردن و تنه نیز در این دوزها رخ می‌دهد. گرگرفتگی آتروپین (سرخ مانند لبو) در نتیجه آن ایجاد می‌شود که ممکن است برای تعیین دوز بیش از اندازه (Overdose) این داروها تشخیصی باشد. مکانیسم ناشناخته است.

۳. درمان مسمومیت — درمان این مسمومیت معمولاً علامتی است. تاکیکاردی شدید ممکن است به تجویز پیشگیرانه دوزهای اندک فیزوستیگمین نیاز داشته باشد. هیپرترمی را می‌توان معمولاً با پوشش‌های سردکننده یا وسایل خنک‌کننده درمان نمود.

ج) موارد منع مصرف

داروهای آنتی‌موسکاربینی در شیرخواران باید با احتیاط تجویز شوند، زیرا خطر هیپرترمی وجود دارد. این داروها در افراد مبتلا به گلوکوم (بویژه زاویه بسته) و در مردان مبتلا به هیپرپلازی پروستات، منع مصرف نسبی دارند.

آنتاگونیست‌های نیکوتینی

الف) داروهای مسدودکننده عقده^۱

مسدودکننده‌های گیرنده‌های نیکوتینی عقده همانند آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک رقابتی عمل می‌کنند، هرچند برخی شواهد نشان می‌دهد که این داروها کانال نیکوتینی را هم مسدود می‌کنند. این داروها نخستین داروهای موفق در درمان فشارخون بالا بودند. **هگزامتونیوم**^۲ (داروی نمونه) (C₆)، **مکامیلانین**^۳ و داروهای مشابه به طور گسترده در

1- ganglion blockers

2- hexamethonium

3- mecamlamine

4- trimethaphan

سؤالات

۱. یک فرد ۲۷ ساله معتاد، دارویی را که فکر می‌کرده مت‌آمفتامین است تزریق کرده اما هیچ نشانه‌ای از عملکرد مت‌آمفتامین مشاهده نکرده است. او در بخش اورژانس بستری شده است و شک به overdose داروی ضد موسکارینی وجود دارد. نشانه‌های احتمالی overdose شامل کدامیک از موارد زیر است؟
 (الف) کرامپ عضله صاف گوارشی
 (ب) افزایش ضربان قلب
 (ج) افزایش ترشحات معدی
 (د) انقباض مردمک
 (ه) تکرر ادرار
۲. کدامیک از موارد زیر خطرناکترین اثر آلکالوئید بلادونا در شیرخواران و نوبیان است؟
 (الف) دهیدراسیون
 (ب) توهم
 (ج) پرفشاری خون
 (د) هایپرترمی
 (ه) بلوک داخل بطنی
۳. کدام یک از موارد زیر را می‌توان به کمک آتروپین مسدود کرد؟
 (الف) کاهش فشارخون ناشی از هگزامتونیوم
 (ب) افزایش فشارخون ناشی از نیکوتین
 (ج) افزایش قدرت عضلات اسکلتی در اثر نتوستیگمین
 (د) تائیکاردی ناشی از ورزش
 (ه) تعریق ناشی از ورزش
- ۴-۵: یک مطالعه برای ارزیابی اثرات قلبی - عروقی دو داروی جدید (X و Y) طراحی شده است. این داروها به سه حیوان بیهوش تجویز و هم‌زمان فشارخون ثبت شده است. قبل از تجویز این داروها، حیوان نخست دارویی دریافت نکرده (شاهد)؛ دومین حیوان دوز مؤثر یک مسدودکننده عقده طولانی‌اثر و سومین حیوان دوز مؤثر یک آنتاگونیست موسکارینی طولانی‌اثر را دریافت کرده است.
۴. میانگین فشارخون در پی تجویز داروی X در حیوان شاهد ۵۰ mmHg افزایش یافته، در حیوان دوم که

شده (فشارخون بدخیم) و القای کنترل‌شده افت فشارخون به کار می‌رفت. این داروها هنوز در تحقیقات به کار می‌روند. اخیراً محققین روی گیرنده‌های نیکوتینی در CNS و رابطه آنها با اعتیاد به نیکوتین و سندرم Tourette متمرکز شده‌اند. به صورت متناقض نیکوتین (به شکل چسب پوستی یا آدامس)، وارئیکلین (یک آگونیست نسبی قابل تجویز از راه خوراکی)، و میکامیلامین (یک مسدودکننده عقده که به CNS وارد می‌شود) همگی در ترک سیگار مفید بوده‌اند. با توجه به این‌که مسدودکننده‌های عقده، کنترل سمپاتیکی قوام وریدی را مختل می‌کنند، تجمع خون در وریدها به شدت افزایش می‌یابد؛ افت فشارخون وضعیتی، یک تظاهر عمده این اثر است. سایر عوارض این داروها عبارتند از: خشکی دهان، تاری دید، یبوست و اختلالات شدید جنسی (جدول ۲-۸). به دلایل فوق، مسدودکننده‌های عقده به ندرت استفاده می‌شوند.

ب) داروهای مسدودکننده عصبی - عضلانی

داروهای بلوک‌کننده عصبی عضلانی در ایجاد شل شدن شدید عضلات اسکلتی اهمیت دارند که در جراحی و تهویه مکانیکی بیماران مهم است. این داروها در فصل ۲۷ با جزئیات بحث می‌شوند.

داروهای باز تولیدکننده کولین استراز^۱

پرالیدوکسیم نمونه بارز این گروه دارویی است. این مولکول‌ها یک گروه اکسیم^۲ دارند که میل اتصالی زیادی برای اتم فسفر در حشره‌کش‌های ارگانوفسفاته دارد. با توجه به این‌که تمایل گروه اکسیم برای فسفر نسبت به جایگاه فعال آنزیم برای فسفر بسیار بیشتر است، این داروها می‌توانند به مهارکننده متصل شوند و آن را از آنزیم جدا کنند (به شرطی که به موقع تجویز شوند). در نتیجه، آنزیم فعال بازتولید می‌شود. پرالیدوکسیم، تنها داروی این گروه که در ایالات متحده در دسترس است، اغلب برای درمان مسمومیت ناشی از دوز بالای حشره‌کش‌های دارای مهارکننده AChE ارگانوفسفاتی مانند پاراتیون و مواجهه با گازهای اعصاب به کار می‌رود. این دارو برای استفاده در مقابله با دوز بالای (overdose) مهارکننده AChE کاربامات توصیه نمی‌شود.

1- cholinesterase regenerators

2- oxime

۷. کدامیک از موارد زیر یک اندیکاسیون درمانی قابل قبول برای استفاده از داروهای ضد موسکارینی است؟

(الف) فیبریلاسیون دهلیزی

(ب) مسومیت با بوتولینوم

(ج) COPD (بیماری مزمن انسدادی ریه)

(د) گلوکوم

(ه) احتباس ادراری بعد از جراحی

۸. کدام یک از موارد زیر، از اثرات قابل پیش‌بینی یک دوز درمانی داروهای آنتی‌موسکارینی است؟

(الف) کاهش cAMP در عضله قلبی

(ب) کاهش DAG در بافت غده بزاقی

(ج) افزایش IP_3 در عضله صاف روده

(د) افزایش خروج پتاسیم از عضله صاف

(ه) افزایش ورود سدیم به صفحه انتهایی عضله اسکلتی

۹. اتساع عروق ناشی از کدام دارو را می‌توان با تجویز

آتروپین خنثی کرد؟

(الف) بنزتروپین

(ب) بتانکول

(ج) سم بوتولینوم

(د) سیکلوپنتولات

(ه) ادروفونیوم

(و) نتوستیگمین

(ز) پرایدوکسیم

۱۰. کدام دارو میل اتصالی زیادی برای اتم فسفر در پاراتیون

دارد و اغلب در مسمومیت تهدیدکننده‌ی حیات با

حشره‌کش‌ها تجویز می‌شود؟

(الف) آتروپین

(ب) بنزتروپین

(ج) بتانکول

(د) بوتولینوم

(ه) سیکلوپنتولات

(و) نتوستیگمین

(ز) پرایدوکسیم

(پاسخ‌ها)

۱. تاکیکاردی یک اثر بارز بیش مصرف آتروپین می‌باشد.

برادیکاردی اغلب پس از مصرف دوزهای اندک آتروپین

مسدودکننده عقده دریافت کرده تغییر نیافته و در حیوان سوم که با آتروپین از پیش درمان شده ۷۵mmHg افزایش یافته است. داروی X احتمالاً مشابه کدام یک از داروهای

زیر است؟

(الف) استیل‌کولین

(ب) آتروپین

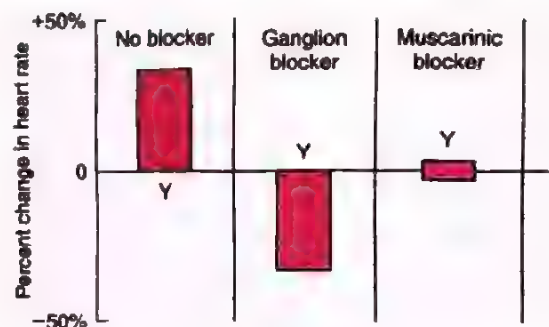
(ج) ایپی‌نفرین

(د) هگزامتونیوم

(ه) نیکوتین

۵. تغییرات خالص ناشی از داروی Y در شکل زیر نشان داده

شده است.



داروی Y احتمالاً مشابه کدام یک از داروهای زیر است؟

(الف) استیل‌کولین

(ب) ادروفونیوم

(ج) هگزامتونیوم

(د) نیکوتین

(ه) پرایدوکسیم

۶. یک مرد ۳۰ ساله چند داروی اتونوم را به مدت ۴ هفته

مصرف کرده است. اکنون این بیمار با نشانه‌های

مسمومیت دارویی به اورژانس مراجعه کرده است. براساس

کدام یک از نشانه‌های زیر می‌توان مسمومیت با یک

مسدودکننده عقده را از مسمومیت با یک مسدودکننده

موسکارینی افتراق داد؟

(الف) فلج عضله مژگانی (فلج تطابق)

(ب) پوست خشک در آب و هوای گرم

(ج) میوز

(د) افت فشارخون وضعیتی

(ه) تاکیکاردی

گیرنده‌های موسکاربینی عروق دخیل، عصبی را دریافت نمی‌کنند و لذا به این داروها جواب نمی‌دهند. پاسخ گزینه "الف" است.

۶. نه بلوک‌کننده‌های عقده‌ای و نه بلوک‌کننده‌های موسکاربینی نمی‌توانند میوز بدهند، آنها میدریاز ایجاد می‌کنند. هر دو کلاس بلوک‌کننده‌ی کولینوسپتور ضربان قلب را افزایش می‌دهند و فلج مزگانی (تطابق) ایجاد می‌کنند زیرا به میزان زیادی به واسطه تون پاراسمپاتیک ایجاد می‌گردند. به طور مشابه هر دو می‌توانند باعث پوست خشک شوند زیرا به انتقال کولینرژیک نیاز دارد. از سوی دیگر، افت فشار وضعیتی نشانه‌ای از بلوک سمپاتیک است که با بلوک گانگلیونی و نه موسکاربینی رخ می‌دهد (فصل ۶). پاسخ گزینه "د" است.

۷. فیریلایسون دهلیزی و سایر آریتمی‌ها به داروهای آنتی‌موسکاربینی پاسخ نمی‌دهند. مسمومیت با بوتولینوم با بلوک پاراسمپاتیک همراه است. بیماری پارکینسون و نه هانتینگتون به طور نسبی به داروهای ضد موسکاربینی پاسخ می‌دهد. داروهای ضد موسکاربینی تمایل به ایجاد احتباس ادراری دارند و ممکن است گلوکوم را تشدید یا تسهیل کنند. بخشی از برونکواسپاسم در بسیاری بیماران COPD و برخی بیماران آسمی به واسطه خروجی واگ است. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. گیرنده‌های موسکاربینی M_1 و M_3 و IP_3 و DAG را در بافت‌های هدف (روده، غدد بزاقی) افزایش می‌دهند. گیرنده M_2 (در قلب) cAMP را کاهش و نفوذپذیری به پتاسیم را افزایش می‌دهد. داروهای آنتی‌موسکاربینی این اثرات را مسدود می‌کنند. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. بتانکول (فصل ۷) گیرنده‌های موسکاربینی آندوتلیوم را فعال و عروق را متسع می‌کند. آتروپین این اثر را مسدود می‌کند. داروهای دارای اثر غیرمستقیم (مهارکننده‌های AChE) به طور معمول سبب اتساع عروقی نمی‌شوند زیرا گیرنده‌های اندوتلیال عصبدهی نمی‌شوند و استیل‌کولین در این محل آزاد نمی‌شود. پرایدوکسیم در این گزینه‌ها یک پاسخ همراه کننده است. پاسخ گزینه "ب" است.

۱۰. پرایدوکسیم تمایل بسیار زیادی به اتم فسفر در حشره‌کش‌های ارگانوفسفات دارد. پاسخ گزینه "ز" است.

مشاهده می‌شود. هیچ یک از گزینه‌ها، برای overdose آتروپین یا مت‌آمفتامین، تیپیک نیستند. پاسخ گزینه "ب" است.

۲. گزینه‌های "ب"، "د" و "ه" اثرات احتمالی گروه آتروپین هستند در شیرخواران، خطرناک‌ترین اثر هیپرترمی است. مرگ ناشی از درجه حرارت بالاتر از 42°C در پی استفاده از قطره چشمی حاوی آتروپین در اطفال رخ داده است. پاسخ گزینه "د" است.

۳. آتروپین گیرنده‌های موسکاربینی را مسدود کرده و تأثیر مقلدهای پاراسمپاتیک را مهار می‌کند. نیکوتین به دلیل تحریک عقده، هم اثرات سمپاتیکی و هم اثرات پاراسمپاتیکی دارد. افزایش فشارخون و تائیکاردی ناشی از ورزش، نشان‌دهنده خروجی سمپاتیک با رهاسازی نوراپی‌نفرین است و بنابراین با آتروپین بلوک نمی‌شود. تعریق ناشی از ورزش یک پاسخ دیگر سمپاتیکی است اما با استیل‌کولین آزاد شده از پایانه عصبی سمپاتیک در غدد عرق اکترین واسطه میشود. پاسخ گزینه "ه" است.

۴. داروی X افت فشارخون حاصل از یک مهارکننده عقده (نه یک مهارکننده موسکاربینی) را جبران می‌کند. این پاسخ با تجویز آتروپین که یک مهارکننده موسکاربینی است قبل از انجام مطالعه، تشدید می‌گردد و نشان می‌دهد که تخلیه جبرانی واگ، از پاسخ کامل جلوگیری می‌کند. چنین اثری شبیه به یک محرک عقده، مانند نیکوتین است نه اپی‌نفرین، زیرا افزایش فشارخون در اثر اپی‌نفرین، با واسطه گیرنده‌های آلفا است (نه عقده). پاسخ گزینه "ه" است.

۵. داروی Y باعث افزایش در ضربان قلب می‌شود که با بلوک‌کننده موسکاربینی مهار می‌شود اما با بلوک‌کننده گانگلیون (عقده) مهار نمی‌شود این واقعیت که بلوک‌کننده عقده‌ای اثرات داروی ناشناخته را برمی‌گرداند نشان می‌دهد که پاسخ کنترل (تاکی‌کاردی) به علت رفلکس بارورسپتور است. چنین اثری شبیه به یک محرک موسکاربینی با اثر مستقیم، مانند استیل‌کولین (با دوزی که سبب کاهش شدید فشار خون شود) است. مقلدهای کولین با اثر غیرمستقیم (مهارکننده‌های کولین‌استراز "ب") نمی‌توانند این اثر را ایجاد کنند، زیرا

$$\left(\frac{\text{پروتون دار}}{\text{پروتون}} \right) = \text{anti log } (P) = \frac{100}{1}$$

بنابراین در مورد ۹۹٪ دارو به شکل پروتون دار و ۱٪ به شکل غیرپروتون دار است. باتوجه به این که آتروپین یک باز ضعیف است، شکل برون پروتون معلول در پیری است. لذا در مورد ۱٪ آتروپین در ادرار معلول در پیری است.

پاسخ حفظ مهارت: یونیزاسیون دارو

(فصل ۱ را ببینید)

بر اساس معادله هندرسن - هاسلباخ

$$\log \left(\frac{\text{پروتون دار}}{\text{پروتون}} \right) = pK_a - pH = 9.7 - 7.7 = 2$$

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

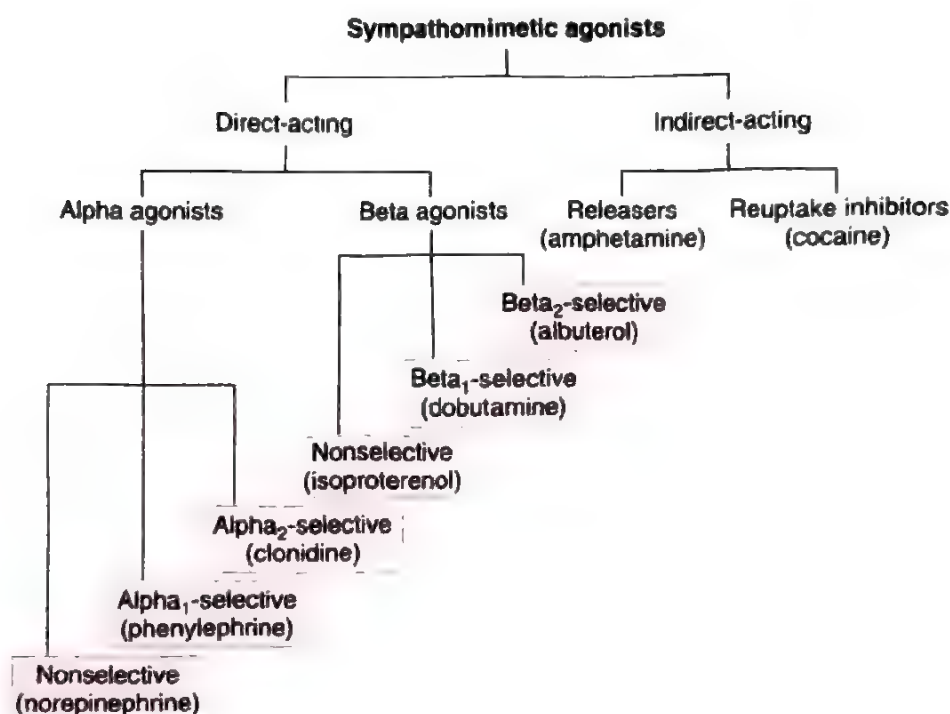
- تأثیر آتروپین را بر اعضای اصلی بدن (CNS، چشم، قلب، عروق، برونش‌ها، دستگاه ادراری - تناسلی، غدد برون ریز، عضلات اسکلتی) شرح دهید.
- علائم، نشانه‌ها و درمان مسمومیت با آتروپین را توضیح دهید.
- کاربردهای بالینی و موارد منع مصرف آنتاگونیست‌های موسکارینی را ذکر کنید.
- اثرات آنتاگونیست‌های نیکوتینی مهارکننده عقده را توضیح دهید.
- برای هر یک از موارد زیر، یک داروی آنتی موسکارینی را نام ببرید: ایجاد میدریاز و فلج عضله مزگانی؛ درمان پارکینسونیسم، آسم، اسپاسم مثانه، و سمیت موسکارینی حشره کش‌ها.
- مکانیسم اثر و کاربرد بالینی پرایدوکسیم را شرح دهید.

جدول خلاصه داروها: داروهای مسدودکننده گیرنده کولینرژیک و بازتولیدکننده‌های کولین استراز

تداخلات	فارماکوکینتیک	کاربرد بالینی	مکانیسم اثر	نبرگ‌ده
آنتی‌موسکارینی، غیرانتخابی				
تمام اثرات مهار پاراسمپاتیک (پاراسمپاتولیتیک) به علاوه خواب‌آلودگی، دل‌بریوم، هیپرترمی، برافروختگی	محلول در چربی مدت اثر: ۲-۴ ساعت در چشم: بیش از ۷۲ ساعت	میدریاتیک، سیکلپلژیک؛ پادزهر مسمومیت با مهارکننده کولین استراز	آنتاگونیست فارماکولوژیک رقابتی همه گیرنده‌های M	آتروپین
<p>بنزوتروپین، سایرین: ضد پارکینسونیسم؛ خوراکی و تزریقی</p> <p>دی‌سیکلوکسین، گلیکوپیرولات: کاربرد در ناراحتی‌های گوارشی به صورت خوراکی و تزریقی</p> <p>هماتروپین، سیکلپنتولات، تروپیکامید: مصرف موضعی در چشم برای ایجاد میدریاز، فلج مزگانی</p> <p>ایپراتروپیوم، تیوتروپیوم: به شکل استنشاقی برای آسم، COPD</p> <p>اکسی‌بوتینین: تجویز از راه خوراکی و وصله پوستی برای فوریت ادرار، بی‌اختیاری ادراری</p> <p>اسکوپولامین: وصله پوستی برای بیماری مسافرت</p> <p>تروسیپوم (trospium): از راه خوراکی برای فوریت ادرار</p>				
آنتی‌موسکارینی، انتخابی				
در مصرف زیاد اثرات مهار پاراسمپاتیک	خوراکی مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	فوریت ادرار، بی‌اختیاری ادراری	همانند آتروپین، نسبتاً انتخابی برای گیرنده‌های M ₃	داری‌فناسین، فسوتروپین، سولیفناسین، تولترودین
در مصرف زیاد اثرات مهار پاراسمپاتیک	خوراکی	بیماری زخم پپتیک (در ایالات متحده قابل دسترسی نمی‌باشد)	به میزان قابل توجهی برای M ₁ انتخابی است	پیرنترپین، تلتزین
مهارکننده‌های ضد نیکوتینی عقده				
انسداد تمام اثرات سیستم عصبی اتونوم	خوراکی، تزریقی	متسوخ شده؛ در گذشته برای درمان افزایش فشار خون استفاده می‌شد	انسداد انتخابی گیرنده‌های NN	هگزامتونیوم
<p>تری‌متافان: فقط تزریقی، کوتاه‌اثر؛ برای فوریت‌های فشارخون بالا و ایجاد افت کنترل شده فشارخون به کار می‌رفت</p> <p>مکامیلانین: خوراکی، وارد CNS می‌شود؛ کاربرد تحقیقاتی برای ترک سیگار</p>				
مسدودکننده‌های عصبی - عضلانی ضد نیکوتینی				
فصل ۲۷ را ببینید				
بازتولیدکننده				
ضعف عضلانی	تزریقی	مسمومیت با ارگانوفسفاتها	آنتاگونیست شیمیایی ارگانوفسفاتها	پرایدوکسیم

مقلدهای سمپاتیک

داروهای مقلد سمپاتیک یک گروه دارویی بسیار مهم هستند که در اختلالات قلبی - عروقی، تنفسی و سایر موارد تجویز می‌شوند. تقسیم‌بندی آنها بر اساس طیف اثر (تمایل به گیرنده آلفا، بتا یا گیرنده دوپامین) یا روش اثر (مستقیم یا غیرمستقیم) می‌باشد.



ایزوپروترنول (β) بر گیرنده‌های بتا اثر می‌کند. گیرنده‌های دوپامین گروه سوم از گیرنده‌های آدرنرژیک هستند. داروهای فوق‌الذکر بر گیرنده‌های دوپامین اثر چندانی ندارند، ولی خود دوپامین یک آگونیست قوی گیرنده‌های دوپامین است و ضمناً دوز متوسط آن بر گیرنده‌های بتا و دوز بالای آن بر گیرنده‌های آلفا اثر می‌کند.

(ب) روش اثر

مقلدهای سمپاتیک ممکن است مستقیماً گیرنده‌های

طبقه‌بندی

الف) طیف اثر

گیرنده‌های آدرنرژیک به گروه‌های آلفا، بتا و گیرنده‌های دوپامین تقسیم می‌شوند که هر کدام شامل زیرگروه‌هایی هستند. توزیع این گیرنده‌ها در جدول ۹-۱ ذکر شده است. اپی‌نفرین را می‌توان یک آگونیست نمونه به حساب آورد که می‌تواند بر تمام انواع گیرنده‌ها (α و β) اثر کند. فنیل‌افرین (یک α آگونیست) بر گیرنده‌های آلفا و

واژه‌های کلیدی

اشتهابر (anorexiant)	دارویی که اشتها را کاهش می‌دهد (سبب آنورکسی می‌شود).
کاتکول آمین	یک مشتق دی‌هیدروکسی فنیل اتیل آمین (مانند نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین)؛ یک مولکول نسبتاً قطبی که به سادگی توسط COMT تجزیه می‌شود
ضد احتقان	یک داروی آگونیست آلفا که اتساع عروقی ملتحمه، مخاط بینی، یا حلق دهانی را کاهش می‌دهد که معمولاً این کار با انقباض عروق خونی در بافت زیر مخاطی انجام می‌گیرد.
گشادکننده مردمک (میدریاتیک)	دارویی که باعث گشادی مردمک می‌شود؛ ضد میوتیک
فنیل ایزوپروپیل آمین	مقلد سمپاتیک صنعتی با ایزوپروپیل آمین در ساختارشان (مانند آمفتامین، آفدرین). این مواد (برخلاف کاتکول آمین‌ها) معمولاً از راه خوراکی فعال هستند، نیمه عمر طولانی دارند، بر CNS تأثیر می‌گذارند، و سبب آزادسازی کاتکول آمین‌های ذخیره شده می‌شوند.
آگونیست‌های انتخابی آلفا یا بتا	داروهایی که برگرفته‌های آدرنرژیک آلفا یا بتا نسبتاً اثر بیشتری دارند؛ هیچکدام به طور مطلق انتخابی یا اختصاصی نیستند.
مقلد سمپاتیک	دارویی که تجویز آن، اثری مشابه تحریک دستگاه عصبی خودمختار سمپاتیک ایجاد می‌کند.
مهارکننده برداشت	دارویی که با مهار بازجذب ناقل‌ها در پایانه عصبی پیش‌سیناپسی، فعالیت آنها را در سیناپس افزایش می‌دهد. دارو ممکن است به شکل انتخابی بر پایانه‌های عصبی نورآدرنرژیک، سروتونرژیک (یا هر دو) اثر کند.

شیمی و فارما کوکینتیک

آگونیست‌های آدرنرژیک درون‌زاد (اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین و دوپامین) کاتکول آمین هستند و به سرعت توسط COMT و MAO متابولیزه می‌شوند که در فصل ۶ بحث شده است. این آگونیست‌های آدرنرژیک وقتی به شکل دارو استفاده شوند، در پی مصرف خوراکی، غیرفعال هستند و باید به صورت تزریقی تجویز شوند. این مواد در پی آزادسازی از پایانه‌های عصبی، به داخل پایانه‌های عصبی و سلول‌های دور سیناپس (بوسیله NET یا DAT) جذب می‌شوند؛ ضمناً این فرایند جذب ممکن است در پی تجویز نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین و دوپامین به شکل دارو روی دهد. این آگونیست‌ها، مدت اثر کوتاهی دارند. این مواد در پی تجویز از راه تزریقی، به میزان قابل توجهی وارد CNS نمی‌شوند. ایزوپروترنول (یک کاتکول آمین صناعی) مشابه ناقلین عصبی درون‌زاد است، ولی برداشت آن به پایانه‌های عصبی به سادگی انجام نمی‌شود. فنیل ایزوپروپیل آمین‌ها

آدرنرژیک را فعال کنند یا به شکل غیرمستقیم، غلظت ناقل کاتکول آمین را در سیناپس افزایش دهند. مشتقات آمفتامین و تیرامین باعث آزاد شدن ذخایر کاتکول آمین در سیناپس می‌شوند؛ لذا این داروها عمدتاً به شکل غیرمستقیم عمل می‌کنند. شیوه دیگر عملکرد غیرمستقیم، در پی مصرف کوکائین و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای دیده می‌شود؛ این داروها برداشت کاتکول آمین‌ها توسط انتقال دهنده نوراپی‌نفرین (NET) و انتقال دهنده دوپامین (DAT) در پایانه‌های عصبی را مهار می‌کنند (شکل ۲-۶ را ملاحظه کنید) و لذا فعالیت سیناپسی ناقل آزاد شده را افزایش می‌دهند.

مسدود شدن متابولیسم (یعنی انسداد آنزیم‌های COMT^۱ و MAO^۲) بر فعالیت اتونوم تأثیر مستقیم چندانی ندارد، ولی مهار MAO ذخایر کاتکول آمین‌ها و مولکول‌های مرتبط را در وزیکول‌های سیناپسی آدرنرژیک افزایش می‌دهد و در نتیجه، ممکن است اثر مقلدهای سمپاتیک غیرمستقیم (مانند آمفتامین‌ها) را که باعث آزاد شدن ناقل‌های عصبی ذخیره شده می‌شوند تشدید کند.

1- catechol-O-methyltransferase

2- monoamine oxidase

جدول ۹-۱. انواع گیرنده‌های آدرنرژیک به همراه برخی از بافتهای محیطی که در آنها یافت می‌شوند و اثرات اصلی فعال شدن آنها.

نوع	بافت	عملکرد
α_1	اکثر عضلات صاف عروق عضله گشادکننده مردمک عضله صاف راست‌کننده مو کبد (در برخی گونه‌ها از جمله موش)	انقباض (افزایش مقاومت عروقی) انقباض (میدریاز) انقباض (راست کردن موها) تحریک گلیکوزنولیز
α_2	پایانه‌های عصبی آدرنرژیک و کولینرژیک پلاکت‌ها برخی عضلات صاف عروق سلول‌های چربی سلول‌های بتای (B) پانکراس	مهار آزادسازی ناقل عصبی تحریک تجمع پلاکتی انقباض مهار لیپولیز مهار آزادسازی انسولین
β_1	قلب سلول‌های جنب گلو مری کلیه	افزایش سرعت ضربان و قدرت انقباض عضله قلب تحریک آزادسازی رنین
β_2	عضله صاف راه‌های هوایی، رحم، و عروق کبد (انسان‌ها) سلول‌های بتای (B) پانکراس پایانه‌های عصبی حرکتی پیکری (عضلات ارادی)	شل می‌کند تحریک گلیکوزنولیز تحریک آزادسازی انسولین باعث لرزش (ترمور) می‌شود
β_3	سلول‌های چربی دوپامین ۱ (D_1) دوپامین ۲ (D_2)	افزایش سرعت ضربان و قدرت انقباض عضله قلب تحریک لیپولیز اتساع (کاهش مقاومت) مهار آدنیلیل سیکلاز
	عروق خونی کلیه و سایر احشا پایانه‌های عصبی	

شونده تریمریک G_q اعمال می‌گردد. هنگامی که G_q فعال می‌شود قطعه آلفای این پروتئین آنزیم فسفولیپاز C را فعال می‌کند که منجر به آزاد شدن اینوزیتول ۱، ۴، ۵ - تری فسفات (IP_3) و دی‌آسیل گلیسرول (DAG) از لیپیدهای غشا می‌گردد. متعاقباً، کلسیم توسط IP_3 از ذخایر سلول‌های عضلانی صاف آزاد شده و آنزیم‌ها توسط DAG فعال می‌شوند. همچنین بازکردن مستقیم کانالهای کلسیم ممکن است در افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی نقش داشته باشد. فعال شدن گیرنده α_2 از طریق پروتئین مزدوج شونده G_i ، آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کند.

ب) تأثیر بر گیرنده بتا

گیرنده‌های بتا (β_1 ، β_2 و β_3) آدنیلیل سیکلاز را از طریق پروتئین مزدوج شونده G_s فعال می‌کنند و در نتیجه، غلظت

(مانند آمفتامین) نسبت به MAO مقاوم هستند؛ اکثر آنها کاتکول آمین نیستند و لذا در برابر COMT نیز مقاوم می‌باشند. این مواد از راه خوراکی فعال هستند، به CNS وارد می‌شوند و مدت اثر آنها بسیار طولانی‌تر از کاتکول آمین‌ها است. تیرامین که یک فنیل ایزوپروپیل آمین نیست، به سرعت توسط MAO متابولیزه می‌شود (مگر در بیمارانی که یک داروی مهارکننده MAO مصرف می‌کنند). مهارکننده‌های MAO گهگاه در درمان افسردگی به کار می‌روند (فصل ۳۰).

مکانیسم‌های اثر

الف) تأثیر بر گیرنده α

اثرات فعال شدن گیرنده α_1 عمدتاً از طریق پروتئین مزدوج

cAMP در سلول افزایش می‌یابد. برخی شواهد نشان می‌دهد که گیرنده‌های β ممکن است اثرات مستقل از پروتئین G را پس از اتصال به ارسیتین (β -arrestin) نشان دهند.

پ) تأثیر بر گیرنده دوپامین

گیرنده D_1 دوپامین، آدنیلیل سیکلاز را از طریق G_s در نورون‌ها و عضله صاف عروق فعال می‌کند. گیرنده D_2 در مغز اهمیت بیشتری دارد، اما احتمالاً در گیرنده‌های پیش‌سیناپسی اعصاب محیطی نیز نقش مهمی ایفا می‌کند. این گیرنده‌ها از طریق G_i عمل می‌کنند و تولید cAMP را کاهش می‌دهند.

تأثیر بر اعضای مختلف بدن

الف) CNS

کاتکول‌آمین‌ها به طور مؤثر وارد CNS نمی‌شوند. داروهای مقلد سمپاتیک که به CNS وارد می‌شوند (از جمله آمفتامین‌ها، کوکائین)، طیفی از اثرات محرک ایجاد می‌کنند که با افزایش خفیف سطح هوشیاری یا کاهش خستگی آغاز می‌شود و تا بی‌اشتهایی، سرخوشی و بی‌خوابی پیش می‌رود. این اثرات CNS نشان‌دهنده آزادسازی و تشدید عملکرد دوپامین در منطقه تگمنتوم و نترال و دیگر هسته‌های CNS می‌باشد (فصل ۳۲). دوزهای مکرر آمفتامین منجر به بروز سریع تحمل^۱ و وابستگی^۲ می‌شود. دوز بسیار بالا به اضطراب شدید یا رفتار تهاجمی، پارانویا و با شیوع کمتر، تشنج می‌انجامد. مصرف بیش از حد کوکائین به طور شایع‌تری منجر به تشنج می‌گردد. برخی آگونیست‌های انتخابی α_2 (مانند کلونیدین) زمانی که به صورت داخل وریدی یا موضعی به درون ساک ملتحمه‌ای تجویز می‌شوند باعث انقباض عروقی می‌گردند. با این حال زمانی که به صورت مزمن داده شوند، به درون CNS برداشت می‌شوند و خروجی سمپاتیک را کاهش می‌دهند که احتمالاً از طریق فعال کردن آدرنوسپتورهای α_2 بر روی پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی است. در نتیجه، می‌توانند فشار خون را کاهش دهند (فصل ۱۱ را هم ببینید).

ب) چشم

عضله صاف متسع‌کننده مردمک به فنیل‌افرین موضعی (و آگونیست‌های آلفای مشابه با انقباض و میدریاز پاسخ می‌دهد. این داروها بر تطابق، اثر چندانی ندارند. آگونیست‌های غیرانتخابی آلفا، خروج زلالیه را تسهیل می‌کنند و فشار داخل چشم را کاهش می‌دهند. احتمالاً این اثر از طریق سیستم تخلیه یوونواسکلرال اعمال می‌گردد. آگونیست‌های انتخابی α_2 به وضوح از طریق کاهش تولید زلالیه نیز باعث کاهش فشار داخل چشمی می‌گردند.

پ) برونش‌ها

عضله صاف برونش‌ها در پاسخ به آگونیست‌های β_2 به شدت شل می‌شود مانند ایزوپرتنول و آلبوترول. این داروها مؤثرترین و قابل اعتمادترین داروهای موجود برای رفع اسپاسم برونش هستند.

ت) دستگاه گوارش

تعداد زیادی گیرنده‌های آلفا و بتا در دستگاه گوارش، هم روی عضله صاف و هم در نورون‌های دستگاه عصبی روده وجود دارند. فعال شدن هر یک از این دو گروه گیرنده، عضله صاف را شل می‌کند. آگونیست‌های α_2 ممکن است ترشح آب و نمک به روده را نیز کاهش دهند.

ث) دستگاه ادراری - تناسلی

گیرنده‌های آلفا در تریگون و اسفنکتر مثانه وجود دارند و فعالیت آنها به انقباض اسفنکتر می‌انجامد. گیرنده‌های α_1 در مردان باعث انقباض عضله صاف پروستات می‌شوند. گاه مقلدهای سمپاتیک برای افزایش تون اسفنکتر تجویز می‌شوند. آگونیست‌های β_2 می‌توانند رحم زن باردار را در نزدیکی زایمان، بطور قابل توجهی شل کنند، لیکن دوز مورد نیاز، تکیکاردی قابل توجهی نیز ایجاد می‌کند.

ج) عروق

عروق مختلف بر اساس نوع گیرنده غالب خود، پاسخ‌های متفاوتی نشان می‌دهند (جدول ۹-۱ و ۹-۲).

جدول ۹-۲. اثرات مقلدهای سمپاتیک نمونه بر مقاومت عروق، فشار خون و ضربان قلب.

Drug	Effect on				
	Skin, Splanchnic Vascular Resistance	Skeletal Muscle Vascular Resistance	Renal Vascular Resistance	Mean Blood Pressure	Heart Rate
Phenylephrine	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↓ ^a
Isoproterenol	—	↓↓	—	↓↓	↑↑
Norepinephrine	↑↑↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	↓ ^a ↑ ^b

^aCompensatory reflex response.

^bDirect response (if reflexes blocked)

چ) قلب

قلب تعداد زیادی گیرنده β_1 و β_2 دارد. گیرنده‌های β_1 در بعضی از بخش‌های قلب غالب هستند؛ با این حال، فعالیت هر دو نوع گیرنده بتا به افزایش سرعت ضربان ساز^۱ قلب (طبیعی یا غیرطبیعی)، سرعت هدایت گره AV و افزایش قدرت انقباضی قلب می‌انجامد.

ح) تأثیر خالص بر دستگاه قلبی - عروقی

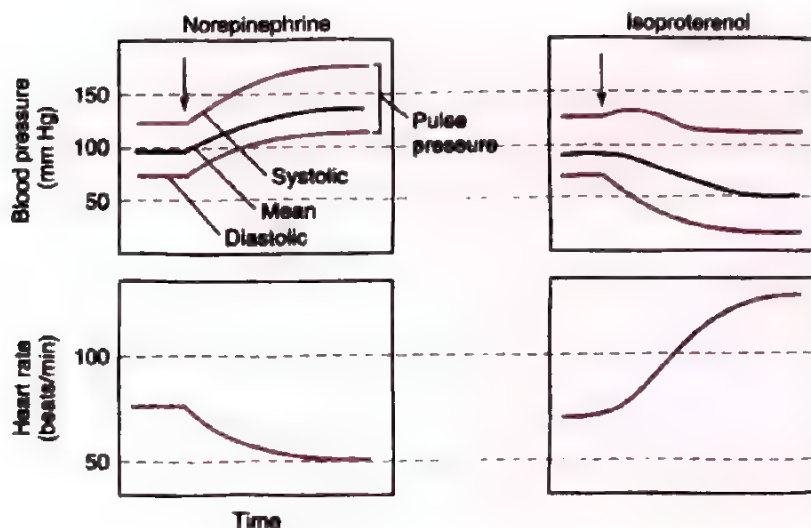
مقلدهای سمپاتیک مؤثر بر گیرنده‌های α و β_1 (مانند نوراپی‌نفرین)، باعث افزایش رفلکسی برون‌داد واگ می‌شوند، زیرا این داروها فشارخون را افزایش می‌دهند و رفلکس گیرنده‌های فشار را برمی‌انگیزند. این برادیکاردی رفلکسی در اغلب موارد بر سایر اثرات مستقیم تحریک بتا در قلب غلبه می‌کند و لذا تزریق وریدی آهسته نوراپی‌نفرین، به افزایش فشارخون و برادیکاردی می‌انجامد (شکل ۱-۹؛ جدول ۲-۹). اگر این رفلکس مهار گردد (مثلاً به کمک یک مسدودکننده عقده یا داروی آنتی‌موسکارینی)، نوراپی‌نفرین می‌تواند با تحریک مستقیم β_1 ، تکیکاردی ایجاد کند. یک آگونیست خالص آلفا (مانند فنیل‌افرین)، از طریق رفلکس‌های گیرنده فشار، به طور معمول ضربان قلب را کاهش می‌دهد، در حالی‌که یک آگونیست خالص بتا (مانند ایزوپروترنول)، تقریباً همیشه ضربان قلب را افزایش می‌دهد.

۱. آگونیست‌های α_1 — این داروها (مانند فنیل‌افرین) عضله صاف عروقی را به ویژه در پوست و عروق خونی احشایی منقبض می‌کنند و مقاومت عروق محیطی و فشار وریدی را افزایش می‌دهند. از آنجایی‌که این داروها فشارخون را افزایش می‌دهند، در اغلب موارد برادیکاردی رفلکسی جبرانی روی می‌دهد.

۲. آگونیست‌های α_2 — این داروها (مانند کلونیدین) در پی تجویز از راه وریدی یا موضعی (مثلاً اسپری بینی)، عروق را منقبض می‌کنند، اما وقتی از راه خوراکی تجویز می‌شوند، در CNS تجمع می‌یابند و برون‌داد سمپاتیکی و فشارخون را کاهش می‌دهند (فصل ۱۱).

۳. آگونیست‌های بتا — آگونیست‌های β_2 (مانند آلبوترول، تربوتالین، متاپروترنول) و آگونیست‌های غیرانتخابی β (مانند ایزوپروترنول) تون شریانچه‌ها را در عضلات اسکلتی به شدت کاهش می‌دهند و می‌توانند مقاومت عروق محیطی و فشارخون شریانی را کاهش دهند. تأثیر آگونیست‌های β_1 بر عروق، نسبتاً ناچیز است.

۴. دوپامین — دوپامین با فعال کردن گیرنده‌های D_1 ، بستر عروق احشایی و کلیوی را متسع می‌کند. این اثر می‌تواند در درمان نارسایی کلیوی همراه با شوک، بسیار مفید باشد. دوز بالاتر دوپامین، گیرنده‌های بتا در قلب و جاهای دیگر و دوز بسیار بالای دوپامین، گیرنده‌های آلفا را فعال می‌کند.



شکل ۱-۹. تأثیر معمول نوراپی نفرین و ایزوپروترنول بر فشار خون و ضربان قلب. توجه کنید که فشار نبض توسط نوراپی نفرین فقط اندکی افزایش یافته، اما توسط ایزوپروترنول به شدت افزایش یافته است (متن را ببینید). کاهش ضربان قلب در اثر نوراپی نفرین، ناشی از فعال شدن رفلکسی گیرنده‌های فشار و برون داد واگ در قلب است.

تشدید می‌کنند.

حفظ مهارت: مکانیسمهای کنترل فشار خون در فتوکروموسیتوما (فصل ۶ را ببینید)

بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوما ممکن است چندین ماه یا حتی چندین سال بعد از ابتلا به این تومور، به علائم و نشانه‌هایی دچار شوند که به تشویش بیانجامد. آیا می‌توانید پاسخ‌های جبرانی بدن به افزایش مزمن فشارخون در اثر آزاردهی مقاربه زیاری نوراپی نفرین از یک تومور را پیش‌بینی کنید؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

کاربردهای بالینی

خصوصیات فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی برخی مقلدهای سمپاتیک در "جدول خلاصه داروها" در پایان فصل آمده است.

الف) آنافیلاکسی

اپی نفرین، داروی انتخابی برای درمان فوری شوک

فشارخون دیاستولی عمدتاً به مقاومت عروق محیطی و ضربان قلب بستگی دارد. سرعت ضربان قلب مهم است زیرا فاصله دیاستولی تعیین کننده خروج خون از فضای شریانی است. گیرنده‌های α و β_2 بر مقاومت عروقی بیشترین اثر را دارند. فشار نبض عمدتاً حاصل تفاضل فشارهای سیستولی و دیاستولی است. فشار نبض عمدتاً به حجم ضربه‌ای (تابعی از نیروی انقباضی قلب) بستگی دارد که تحت تأثیر گیرنده‌های β_1 است. فشار سیستولی حاصل جمع فشار دیاستولی و فشار نبض است و در نتیجه تابع هر دو دسته اثرات α و β می‌باشد.

خ) اثرات متابولیک و هورمونی

آگونیست‌های β_1 ترشح رنین را افزایش می‌دهند. آگونیست‌های β_2 ترشح انسولین در پانکراس را افزایش می‌دهند. آگونیست‌های β_2 گلیکوکورتیکوئید را نیز افزایش می‌دهند. هیپرگلیسمی حاصله با افزایش سطح انسولین مقابله می‌کند. انتقال گلوکز به خارج از کبد، در ابتدا با هیپرکالمی همراه است؛ سپس با انتقال گلوکز به اعضای محیطی (بویژه عضلات اسکلتی)، پتاسیم به درون این سلول‌ها می‌رود و در نتیجه، هیپوکالمی تأخیری روی می‌دهد. تمام آگونیست‌های β_2 از طریق گیرنده β_3 لیپولیز را

متاپروترونول، تربوتالین) برای پیشگیری توصیه نمی‌شوند، اما در درمان برونکواسپاسم، داروهای مؤثر و بی‌خطری هستند که ممکن است جان بیمار را نجات دهند. سالمترون^۱، اینداکاترول^۲ و فورموترونول^۳، اولوداترول^۴ و ویلانترول^۵ آگونیست‌های طولانی‌اثر انتخابی β_2 هستند که در ترکیب با کورتیکواستروئیدها یا داروهای ضد موسکارینی برای پیشگیری در آسم یا COPD به کار می‌روند؛ این داروها در درمان علایم حاد مورد مصرف ندارند (فصل ۲۰ را ملاحظه کنید).

ث) کاربردها در دستگاه قلبی - عروقی

۱. اختلالاتی که در آنها افزایش جریان خون مطلوب است - در نارسایی حاد قلبی و برخی انواع شوک، افزایش برون‌ده قلبی و جریان خون بافت‌ها لازم است. در این شرایط، آگونیست‌های β_1 می‌توانند مفید باشند، زیرا قدرت انقباض قلب را افزایش و (به درجاتی) پس‌بار را کاهش می‌دهند (با تأثیر نسبی بر β_2 ، مقاومت در برابر برون‌ده بطنی را کاهش می‌دهند). نوراپی‌نفرین، برخلاف آنچه قبلاً گفته می‌شد، در درمان شوک قلبی و شوک عفونی مؤثر است. دوبوتامین و دوپامین به این منظور استفاده می‌شوند. متأسفانه اثر آریتمی‌زایی این داروها ممکن است باعث محدود شدن دوز آنها گردد.

۲. اختلالاتی که در آنها کاهش جریان خون یا افزایش فشارخون مطلوب است - آگونیست‌های α_1 در شرایطی مفید هستند که انقباض عروق لازم باشد. این شرایط عبارتند از: توقف موضعی خونریزی (اپی‌نفرین) اثرات ضداحتقان (فنیل‌افرین) و همچنین شوک (نوراپی‌نفرین، فنیل‌افرین) که در آن، حفظ موقت فشارخون به حفظ خون‌رسانی به مغز، قلب و کلیه‌ها کمک می‌کند. از سوی دیگر، تجویز داروهای منقبض‌کننده عروق، شوک ناشی از سپتی‌سمی یا انفارکتوس میوکارد را تشدید می‌کند، زیرا ذخیره قلبی در حد لب‌مرزی (marginal) است.

آنافیلاکسی است (افت فشار، برونکواسپاسم، آنژیوادم)، چون یک آنتاگونیست فیزیولوژیک مؤثر برای بسیاری از واسطه‌های آنافیلاکسی می‌باشد. آنتی‌هیستامین‌ها و کورتیکواستروئیدها نیز ممکن است استفاده شوند، ولی این داروها به اندازه‌ای نفیرین نه مؤثر و نه سریع‌ال‌اثر نیستند.

ب) CNS

فنیل‌ایزوپروپیل‌آمین‌ها (مانند آمفتامین) به دلیل تأثیر بر CNS، هم مورد مصرف و هم مورد سوءمصرف گسترده قرار می‌گیرند. کاربردهای مجاز عبارتند از: خوابزدگی (نارکولپسی)، اختلال کمبود توجه، و کمک به کاهش وزن. تأثیر ضداشتهای می‌تواند به آغاز کاهش وزن کمک کند، ولی برای تداوم کاهش وزن کافی نیستند مگر این که بیماران مشاوره و حمایت تغذیه‌ای و روانپزشکی نیز دریافت کنند. متیل‌فنیدیت و سایر داروهای مشابه آمفتامین بصورت گسترده برای درمان اختلال کمبود توجه بکار می‌روند. این داروها با اهداف به تعویق انداختن خواب و خاصیت بالابردن خلق / ایجاد سرخوشی مورد سوءمصرف یا استفاده نادرست قرار می‌گیرند؛ کوکائین به علت اثر بالابردگی خلق‌اش مورد سوءمصرف قرار می‌گیرد. قابلیت اعتیادآوری داروهایی از این دست بالا می‌باشد (فصل ۳۲).

پ) چشم

آگونیست‌های آلفا به ویژه فنیل‌افرین و تتراهیدروزولین^۱ اغلب به طور موضعی برای کاهش خارش و احتقان ملتحمه (در اثر محرک‌ها یا آلرژی) تجویز می‌شوند. فنیل‌افرین همچنین یک داروی میدریاتیک مؤثر است. این داروها عضله مژگانی را فلج نمی‌کنند. آگونیست‌های جدید α_2 (مانند آپراکلونیدین^۲ و بریمونیدین^۳) در حال حاضر برای درمان گلوکوم مورد استفاده قرار دارند. همان‌طور که گفته شد، آگونیست‌های α_2 تولید زلالیه را کاهش می‌دهند. فهرست داروهای مورد استفاده در گلوکوم در جدول ۳-۱۰ آمده است.

ت) برونش‌ها

آگونیست‌های بتا (بویژه آگونیست‌های انتخابی β_2) داروهای انتخابی برای درمان اسپاسم حاد برونش در آسم هستند. آگونیست‌های کوتاه‌اثر انتخابی β_2 (مانند آل‌بوترونول،

1- tetrahydrozoline	2- apraclonidine
3- brimonidine	4- indacaterol
5- formoterol	6- olodaterol
7- vilanterol	

آگونیست‌های آلفا اغلب در ترکیب با بی‌حس‌کننده‌های موضعی تجویز می‌شوند تا داروی بی‌حسی به میزان کمتری از محل تزریق به گردش خون وارد گردد. افت فشار خون وضعیتی مزمن در اثر کاهش تون سمپاتیک، با تجویز افدرین خوراکی یا یک آگونیست جدید α_1 به نام میدودرین^۱ که جذب خوراکی دارد قابل درمان است.

۳. وضعیت‌هایی که تحریک حاد قلبی برای آنها مطلوب است - اپی نفرین در ایست قلبی بصورت تزریق داخل وریدی و تزریق مستقیم داخل قلبی استفاده شده است. ایزوپروترنول برای بلوک دهلیزی - بطنی (AV) استفاده شده است.

ج) دستگاه ادراری - تناسلی

آگونیست‌های β_2 (ریتودرین، تربوتالین) گهگاه برای مهار زایمان زودرس به کار می‌روند، اما تحریک قلب ممکن است برای مادر و جنین (هر دو) خطرناک باشد. NSAIDها، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، و منیزیم نیز برای این مورد تجویز می‌شوند.

گاه مقلدهای سمپاتیک طولانی‌اثر خوراکی مانند افدرین برای درمان شب‌ادراری در اطفال و درمان بی‌اختیاری ادرار در سالمندان به کار می‌رود. این اثر با واسطه گیرنده‌های آلفا در تریگون مثانه و در مردان، در عضله صاف پروستات می‌باشد.

سمیت

به دلیل محدودیت در نفوذ به مغز کاتکول‌آمین‌ها سمیت کمی در CNS زمانی که به صورت سیستمیک تجویز شوند دارند. عوارض محیطی آنها، حالت تشدید یافته اثرات فارماکولوژیک بر گیرنده‌های آلفا یا بتا است؛ انقباض شدید عروق، آریتمی‌های قلبی، انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی خونریزی دهنده، و ادم ریوی یا خونریزی ریوی.

فنیل ایزوپروپیل‌آمین‌ها بر حسب دوز مصرفی ممکن است سمیت خفیف تا شدید CNS ایجاد کنند. دوز پایین این داروها، حالت عصبی، بی‌اشتهایی، و بی‌خوابی ایجاد می‌کند؛ در دوزهای بالا، اضطراب، رفتار تهاجمی یا پارانوئیا ممکن

است دیده شود. تشنج ممکن است روی دهد. سمیت داروهایی که اثر محیطی دارند، براساس نوع گیرنده‌هایی که فعال می‌کنند قابل پیش‌بینی است. در نتیجه، آگونیست‌های α_1 افزایش فشارخون و آگونیست‌های β_1 تاکیکاردی سینوسی و آریتمی‌های خطرناک را ایجاد می‌کنند. لرزش عضلات اسکلتی، از عوارض آگونیست‌های β_2 است. باید بدانیم که تأثیر هیچ یک از این داروها کاملاً انتخابی نیست؛ در دوزهای بالا، آگونیست‌های انتخابی β_1 بر گیرنده‌های β_2 اثر می‌کنند (و بالعکس). کوکائین به عنوان دارویی با قابلیت سوء مصرف از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ سمیت‌های اصلی آن عبارتند از آریتمی‌های قلبی یا انفارکتوس میوکارد، و تشنج. احتمال مرگ در پی مسمومیت حاد با کوکائین، از سایر مقلدهای سمپاتیک بیشتر است.

سوالات

۱-۲. یک کودک ۷ ساله با سابقه قلبی حساسیت به نیش زنبور پس از گزیده شدن توسط ۳ زنبور به بخش اورژانس آورده شده است.

۱. کدام یک از موارد ذیل از نشانه‌های احتمالی واکنش آنافیلاکتیک به نیش زنبور می‌باشد؟

الف) اتساع برونش، تاکیکاردی، افزایش فشارخون، استفراغ، اسهال

ب) اسپاسم برونش، تاکیکاردی، افت فشارخون، ادم حنجره

ج) اسهال، برادی‌کاری استفراغ

د) ادم حنجره، برادی‌کاردی، افت فشار، اسهال

ه) میوز، تاکی‌کاردی، استفراغ، اسهال

۲. اگر این کودک نشانه‌هایی از آنافیلاکسی داشته باشد درمان انتخابی چیست؟

الف) دیفن‌هیدرامین (یک آنتی‌هیستامین)

ب) افدرین

ج) اپی نفرین

د) ایزوپروترنول

ه) متیل پردنیزولون (نوعی کورتیکواستروئید)

۳. یک خانم ۶۵ ساله با اختلال کارکرد کلیه و زخم نکروزه

تجویز می‌کنید تا در زمان نیاز استفاده کند. با در نظر گرفتن اثرات احتمالی دارو در این بیمار، باید توجه کنید که محرک β_2 به صورت مکرر باعث کدام یک می‌شود؟

الف) تحریک مستقیم آزادسازی رنین

ب) افت قند خون

ج) خارش به علت افزایش cGMP در ماست سل‌ها

د) ترمور عضله اسکلتی

ه) اتساع عروق در پوست

۷. آقای گرین ۵۴ ساله و بانک‌دار ۶ ماه پیش تحت جراحی

پیوند قلب قرار گرفته است. در حال حاضر فشارخون وی

$\frac{120}{70}$ mmHg و ضربان قلب او ۱۰۰ می‌باشد. کدام یک از

داروهای زیر کمترین اثر را روی سرعت ضربان قلب این

فرد خواهد داشت؟

الف) آلبوترول

ب) اپی نفرین

ج) ایزوپروترونول

د) نوراپی نفرین

ه) فنیل افرین

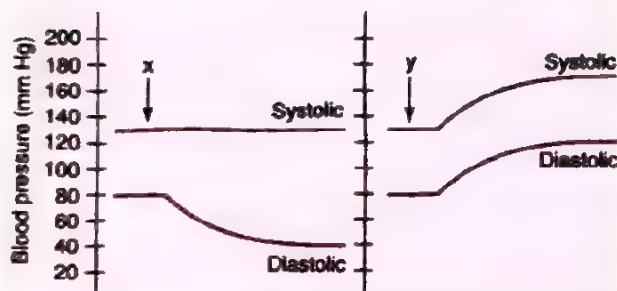
۹-۸: چندین داروی جدید با اثرات اتونوم در مطالعه

پیش‌بالینی در حیوانات مورد مطالعه قرار گرفتند. X و Y،

داروهای اتونومی هستند که دوز متوسط آنها از راه وریدی به

صورت بولوس تجویز شده است. تغییرات فشارخون

سیستولی و دیاستولی به شکل نمودار زیر ثبت شده است.



۸. تأثیر داروی X، بیشتر مشابه کدام یک از داروهای زیر

است؟

الف) آتروپین

ب) بتانکول

کف پای راست از بخش اورژانس به بخش منتقل شده است. بیمار سابقه طولانی دیابت نوع ۲ را دارد و تقاضای معاینه رتین خود را جهت تغییرات عروقی احتمالی اظهار می‌دارد. کدامیک از داروهای زیر گزینه مناسبی برای اتساع مردمک بدون فلج تطابق می‌باشد؟

الف) ایزوپروترونول

ب) نوراپی نفرین

ج) فنیل افرین

د) پیلوکارپین

ه) تروپیکامید

۴. به یک مهاجر ۶۰ ساله از آمریکای لاتین گفته شد که

پرفشاری خون دارد و باید داروی ضد فشار خون بگیرد.

بیمار تصمیم به درمان گیاهی از holistic pharmacy به

صورت آنالین می‌گیرد. یک هفته بعد از شروع دارو، ایشان

در آپارتمانش به صورت بیهوش پیدا می‌شود، فشار او

$\frac{50}{20}$ mmHg و ضربان قلب او ۴۰ bpm است. تنفس ۲۰

عدد در دقیقه است. مردمک‌ها مختصری منقبض هستند

صداهای روده شنیده می‌شود. کدامیک از موارد زیر

موثرترین محرک قلبی عروقی است؟

الف) آمفتامین

ب) کلونیدین

ج) ایزوپروترونول

د) نوراپی نفرین

ه) تیرامین

۵. یک گروه از داوطلبان در مطالعه بالینی فاز I یک داروی

جدید اتونوم شرکت کرده‌اند. زمانی که به صورت بولوس

داخل وریدی تجویز می‌شود فشار خون افزایش می‌یابد.

زمانی که به صورت خوراکی به مدت ۱ هفته داده می‌شود

فشارخون افت می‌کند کدامیک از داروهای استاندارد زیر

بیشتر شبیه به این داروی جدید است؟

الف) آتروپین

ب) کلونیدین

ج) فنتولامین (یک بلوک‌کننده α)

د) فنیل افرین

ه) پروپرانولول (بلوک‌کننده α و β)

۶. بیمار ۳۰ ساله‌ی شما دچار آسم متوسط تا شدید با شروع

جدید شده است و شما یک β_2 آگونیست استنشاقی قوی

- (ج) اپی نفرین
(د) ایزوپروترنول
(ه) نوراپی نفرین
۹. تأثیر داروی Y، بیشتر مشابه کدام یک از داروهای زیر است؟
(الف) آتروپین
(ب) بتانکول
(ج) اپی نفرین
(د) ایزوپروترنول
(ه) نوراپی نفرین
۱۰. یک داروی جدید از راه زیرجلدی به ۲۵ داوطلب سالم در کارآزمایی بالینی مرحله ۱ تجویز شده است. اثرات قلبی - عروقی آن در جدول زیر ثبت شده است. تأثیر این دارو، بیشتر مشابه کدام یک از داروهای زیر است؟

متغیر	شاهد	حداکثر تأثیر دارو
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۱۶	۱۵۶
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۶	۹۶
برونده قلبی (L/min)	۵	۷٫۷
ضربان قلب (در دقیقه)	۷۱٫۲	۹۴٫۳

- (الف) آتروپین
(ب) اپی نفرین
(ج) ایزوپروترنول
(د) فنیل افرین
(ه) فیزوستیگمین

پاسخ‌ها

۱. آنافیلاکسی در اثر رهاشدن واسطه‌های متعددی ایجاد می‌گردد. لکوترین‌ها و پروتئین‌های خاص مهم‌ترین آنها هستند. این مواد باعث اسپاسم برونش و ادم حنجره و اتساع قابل توجه عروق همراه با افت شدید فشارخون می‌شوند. تائیکاردی یک پاسخ رفلکسی شایع به افت فشارخون می‌باشد. ناراحتی گوارشی نه شایع است و نه خطرناک. پاسخ گزینه "ب" است.

۲. درمان آنافیلاکسی نیازمند یک آنتاگونیست فیزیولوژیک قوی با قابلیت ایجاد اتساع برونش (اثر β_2) و انقباض عروق (اثر α) می‌باشد. اپی نفرین مؤثرترین دارویی است که این قابلیت‌ها را دارد. آنتی‌هیستامین‌ها و کورتیکواستروئیدها گهگاه به عنوان عوامل کمکی مورد استفاده قرار می‌گیرند اما استفاده وریدی سریع از اپی نفرین الزامی است. پاسخ گزینه "ج" می‌باشد.
۳. داروهای آنتی‌موسکارینی (تروپیکامید) میدریاز و فلج عضله مژگانی ایجاد می‌کنند؛ آگونیست‌های گیرنده آلفا فقط میدریاز ایجاد می‌کنند. ایزوپروترنول اثرات اندکی روی چشم دارد. نوراپی نفرین به سختی در ملتحمه نفوذ می‌کند و موجب انقباض عروقی شدید خواهد شد. پیلوکارپین میوز ایجاد می‌کند فنیل افرین به خوبی از ساک ملتحمه جذب می‌شود و برای ۳۰-۱۰ دقیقه میدریاز مفید ایجاد می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.
۴. داروهای گیاهی اغلب حاوی داروهای صنعتی قوی علاوه بر (یا به جای) مواد توصیه شده هستند. این بیمار نشانه‌های نارسایی اتونوم سمپاتیک را نشان داده است: افت فشار، برادی کاردی نامتناسب، مردمک‌های منقبض. این نشانه‌ها با overdose دارویی سازگار است که سبب تخلیه شدید ناقل کاتکول‌آمین ذخیره‌ای مانند رزپرین می‌شود که یک داروی ضد فشار خون ارزان و منسوخ است. داروهای با اثر غیرمستقیم (امفتامین‌ها و تیرامین) از طریق کاتکول‌آمین‌ها در (یا آزاد شده از) پایانه عصبی عمل می‌کنند و بنابراین در این بیمار موثر نیستند. کلونیدین عمدتاً بر پایانه‌های عصبی پیش‌سیناپسی عمل می‌کند با این وجود می‌تواند گیرنده‌های α_2 واقع در جاهای دیگر را فعال نماید. ایزوپروترنول قلب را تحریک می‌کند اما هیچ عملکرد آگونیستی α ندارد و ممکن است افت فشار را تشدید کند. نوراپی نفرین ترکیب لازم برای عمل از طریق مستقیم و طیفی است که شامل اثرات β_1 و α_1 و α_2 می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.
۵. اثرات دوگانه وارد بر فشار خون نشان می‌دهد که در ابتدا یک اثر منقبض‌کننده‌ی مستقیم آگونیست α ایجاد شده اما زمانی که یک هفته گذشته است، دارو در مرکز کنترل فشار خون مانند CNS تجمع پیدا کرده و برون‌زاد سمپاتیک را کاهش داده است. پاسخ گزینه "ب" است.

عملکرد آگونیست β کمی می‌باشد. افزایش حجم ضربه‌ای ممکن است ناشی از افزایش بازگشت وریدی (اثر آگونیست α) و حجم ضربه‌ای باشد. دارویی که بیشترین همخوانی را با این توصیف دارد فنیل‌افرین می‌باشد. پاسخ گزینه "ه" است.

۱۰. داروی مورد تحقیق باعث افزایش شدید فشارهای سیستولی و دیاستولی شده و افزایش متوسطی در فشار نبض (از ۴۰ به ۶۰ میلی‌متر جیوه) ایجاد کرده است. این تغییرات نشان می‌دهد که یک اثر قوی α روی عروق دارد و افزایش حجم ضربه‌ای یعنی اثر آگونیستی β روی قلب. ضربان قلب به طور محسوسی افزایش یافته که بیان‌کننده‌ی پاسخ β است. توجه کنید که حجم ضربه‌ای نیز افزایش یافته است (برونده قلب تقسیم بر ضربان قلب - از ۷۰/۲ به ۸۱/۷ سی‌سی). دارو بیشتر شبیه یک آگونیست مخلوط α و β رفتار می‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.

پاسخ حفظ مهارت: مکانیسمهای کنترل فشار خون در فنوکروموسیتوما (فصل ۶ را ببینید)

پون مکانیسم‌های دفعی در تثبیت فشارخون در افراد مبتلا به فنوکروموسیتوما سالم هستند (در افراد مبتلا به فشارخون اساسی معمولی مکانیسم‌های کنترلی سالم نیستند از نو تنظیم می‌شوند) چند تغییر هورمونی در این بیماران روی می‌دهد (شکل ۳-۶)، از جمله کاهش سطح هورمون رنین، آنژیوتانسین و آلدوسترون. با کاهش اثر آلدوسترون بر کلیه، مقدار بیشتری آب و نمک دفع می‌شود و حجم خون کاهش می‌یابد. از آنهایی که توده‌ی کوبیه‌های سرخ تغییر نمی‌یابد، همتاکریت افزایش پیدا می‌کند. اگر تومور فقط نوراپی نفرین آزاد کند، برادرکدری هورمونی نیز ممکن است رخ دهد، اما اکثر بیماران مقادیر کافی اپی نفرین تولید می‌کنند تا ضربان قلب در سطح طبیعی (یا حتی بالاتر) حفظ گردد.

۶. لرزش بدن یک عارضه شایع اثرات β_2 است. عروق خونی در پوست تقریباً فقط دارای گیرنده‌های α (منقبض‌کننده عروق) هستند. تحریک رها سازی رنین اثر گیرنده‌های β_1 است. آگونیست‌های گیرنده β_2 باعث هیپرگلیسمی می‌شوند و اثر ناچیزی بر cGMP دارند. پاسخ گزینه "د" است.

۷. پیوند قلب مستلزم قطع اعصاب خودمختار آن می‌باشد. در نتیجه، پایانه‌های اعصاب خودمختار از بین می‌روند و ذخایر ناقل‌های عصبی قلب به مدت ۲ سال یا بیشتر پس از جراحی وجود ندارند. به همین سبب، مقلدهای سمپاتیک با اثر غیرمستقیم در تغییر دادن سرعت ضربان قلب مؤثر نمی‌باشند. همه داروهای نام برده شده اثر مستقیم دارند و همگی به جز فنیل‌افرین اثرات عمده‌ای روی گیرنده‌های بتا دارند. فنیل‌افرین معمولاً باعث ایجاد برادیکاردی رفلکسی می‌شود که نیازمند عصبدهی سالم واگ می‌باشد. پاسخ گزینه "ه" می‌باشد (توجه داشته باشید که قطع اعصاب خودمختار ممکن است باعث تنظیم افزایشی [up-regulation] هر دو گیرنده β_1 و β_2 شود به طوری که آگونیست‌های β با اثر مستقیم اثری بیش از حالت عادی داشته باشند).

۸. دوز تجویزی داروی X، فشار دیاستولی را کاهش داده و بر فشار سیستولی تأثیر چندانی نداشته است. لذا فشار نبض به شدت افزایش یافته است. کاهش فشار دیاستولی نشان می‌دهد که این دارو، مقاومت عروق محیطی را کاهش داده، یعنی اثر بالای موسکارینی یا تحریک بتا دارد. هم‌چنین افزایش قابل توجه فشار نبض نشان می‌دهد که این دارو حجم ضربه‌ای را افزایش داده، یعنی محرک بتا می‌باشد. ایزوپروتینول چنین ویژگی‌هایی دارد (شکل ۹-۱). پاسخ گزینه "د" است.

۹. داروی Y فشار دیاستولی را به شدت افزایش داده که نشانگر انقباض عروق در اثر تحریک آلفا است. دارو فشار نبض را اندکی افزایش داده یا نداده است که نشان‌دهنده

خلاصه داروهای سمپاتیک

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- یک داروی نمونه از دسته آگونیست‌های غیرانتخابی α آگونیست‌های انتخابی α_2 آگونیست‌های غیرانتخابی β آگونیست‌های انتخابی β_1 آگونیست‌های انتخابی β_2 یک آگونیست α_1 α_2 β_1 و یک آگونیست α_1 α_2 β_1 β_2 نام ببرید.
- بافت‌هایی را نام ببرید که تعداد زیادی گیرنده α_1 یا α_2 دارند.
- بافت‌هایی را نام ببرید که تعداد زیادی گیرنده β_1 یا β_2 دارند.
- اثرات عمده یک آگونیست خالص آلفا، یک آگونیست خالص بتا، و یک آگونیست مختلط آلفا و بتا را بر اعضای مختلف بدن شرح دهید.
- یک وضعیت بالینی را توصیف کنید که در آن، تأثیر یک مقلد سمپاتیک غیرمستقیم با یک آگونیست مستقیم متفاوت باشد.
- کاربردهای بالینی آگونیست‌های آدرنرژیک را بیان کنید.

جدول خلاصه داروها: مقلدهای سمپاتیک

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت‌ها، تداخلات
کاتکول آمین‌ها با اثر مستقیم				
ایپی نفرین	آگونیست α_1 ، α_2 ، β_1 ، β_2 و β_3	آنافیلاکسی؛ هموستاز؛ ایست قلبی	فقط تزریقی و موضعی؛ وارد CNS نمی‌شود. مدت اثر: کوتاه	افزایش فشارخون، آریتمی، سکتۀ مغزی، سکتۀ قلبی، ادم ریه
نوراپی نفرین	آگونیست α_1 ، α_2 ، β_1	شوگ	همانند اپی نفرین؛ فقط وریدی	اسپاسم عروق، نکروز بافتی، افزایش شدید فشارخون، آریتمی، سکتۀ
دوپامین	آگونیست α_1 ، α_2 ، β_1 ، β_2 و β_3 D ₁	شوگ، به ویژه در صورت همراهی با نارسایی کلیه؛ گاهی در نارسایی قلبی به کار می‌رود	همانند اپی نفرین؛ فقط وریدی	اختلال قلبی - عروقی، آریتمی

ایزوپروترنول: آگونیست β_1 ، β_2 ، β_3 کاربرد اصلی در آسم حاد با نیولایزر، و بصورت داخل وریدی در بلوک AV دوپوتامین: آگونیست β_1 کاربرد اصلی در نارسایی قلبی حاد برای افزایش برون‌ده قلب

غیرکاتکول آمین‌ها				
فنیل افرین	آگونیست α_1 α_2	ضد احتقان، گشادکننده مردمک، افت فشار نورژنیک	خوراکی، استنشاقی، موضعی، و تزریقی. مدت اثر: ۱۵ تا ۶۰ دقیقه	افزایش فشارخون، سکتۀ مغزی، سکتۀ قلبی

جدول خلاصه دارویی: مقلدهای سمپاتیک (ادامه)

زیترگروه	جانیسم اثر	کاربرد بالینی	ناراکوکیتیک	سبب: حاملات
غیرکاتکول آمین های انتخابی β				
آلبوترول، متاپروترونول، تربوتالین	آگونیست β_2	آغاز اثر سریع در اسپاسم حاد برونش	استنشاقی از طریق افشانه. مدت اثر: ۲ تا ۶ ساعت	تاکیکاردی، لرزش دست
سالمترول، فورموترونل، اینداکاترونل: آگونیست های β_2 شروع اثر آهسته، مدت اثر طولانی. در اسپاسم حاد برونش مفید نمی باشد؛ فقط همراه با کورتیکواستروئیدها به منظور پیشگیری از حملات آسم استفاده می شود.				

با اثر غیر مستقیم

فنیل ایزوپروپیل آمین ها

آمفتامین، متامفتامین	کاتکول آمین های ذخیره شده را از پایانه های عصبی آزاد می کنند	بی اشتها، ADHD، خواب زدگی (نارکولپسی)	خوراکی و تزریقی مدت اثر: ≤ 4 تا ۶ ساعت	قابلیت اعتیادآوری بالا. پاراناویا، رفتار تهاجمی؛ بی خوابی؛ افزایش فشارخون
افدرین: همانند آمفتامین آزادکننده ناقل های عصبی ذخیره شده است؛ فعالیت از طریق خوراکی؛ مدت اثر ۴ تا ۶ ساعت. گاهی برای درمان خواب زدگی، افت فشارخون وضعیتی بدون علت شناخته شده، و شپاداراری به کار می رود. کمتر از آمفتامین قابلیت اعتیادآوری دارد.				

کوکائین

کوکائین	برداشت مجدد نوراپی نفرین (NET) و دوپامین (DAT) را در CNS مسدود می کند	خاصیت بی حس کنندگی همراه با عملکرد هموستاتیک ذاتی	فقط به صورت تزریقی مدت اثر: ۲ ساعت	قابلیت اعتیادآوری بسیار بالا. افزایش فشارخون، آریتمی، تشنج
---------	---	---	---------------------------------------	---

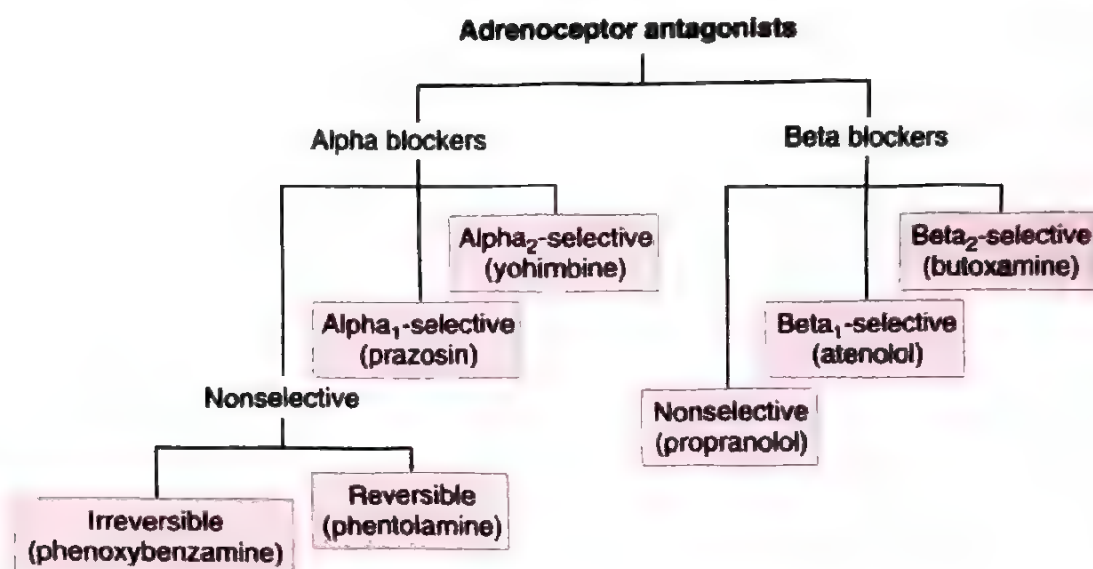
تیرامین

تیرامین	کاتکول آمین های ذخیره شده را آزاد می کند	کاربرد بالینی ندارد ولی در غذاهای تخمیر شده یافت می شود	در حالت عادی اثر عبور اول بالا دارد، اما در بیمارانسی که مهارکننده های MAO مصرف می کنند جذب می شود	افزایش فشارخون، آریتمی، سکتة مغزی، سکتة قلبی
---------	---	---	---	--

ADHD، اختلال کمبود توجه / بیش فعالی؛ CNS، دستگاه عصبی مرکزی؛ MAO، متوآمین اکسیداز.

مهارکننده‌های گیرنده‌های آدرنرژیک

مهارکننده‌های آلفا و بتا براساس تأثیر انتخابی بر گیرنده‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. همه این داروها آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک یا آگونیست‌های نسبی هستند. با توجه به این‌که اثرات و کاربردهای بالینی این داروها با یکدیگر بسیار تفاوت دارد، در ادامه به طور جداگانه شرح داده می‌شوند.



برگشت‌پذیر و کوتاه‌اثر — فنتولامین یک مسدودکننده رقابتی برگشت‌پذیر است که بین گیرنده‌های α_1 و α_2 تمایزی قایل نمی‌شود. مسدودکننده‌های انتخابی α_1 — پرازوسین، مسدودکننده انتخابی و برگشت‌پذیر α_1 است. دوکسازوسین^۱، تامسولوسین^۲ و ترازوسین^۳ داروهای مشابه هستند. فواید تأثیر انتخابی بر α_1 در ادامه شرح داده می‌شود. مهارکننده‌های انتخابی α_2 — یوهیمبین^۴ و رائولوسین^۵ آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک رقابتی و انتخابی α_2 هستند. این داروها عمدتاً کاربرد تحقیقاتی دارند.

- 1- doxazosin
- 3- terazosin
- 5- rauwolscine

- 2- tamsulosin
- 4- yohimbin

داروهای مسدودکننده آلفا

الف) طبقه‌بندی

طبقه‌بندی مسدودکننده‌های آلفا براساس وجود یا فقدان تأثیر انتخابی بر گیرنده‌های α_1 یا α_2 می‌باشد. سایر معیارهای طبقه‌بندی این داروها عبارتند از قابلیت برگشت‌پذیری و مدت اثر.

مسدودکننده‌های برگشت‌ناپذیر و طولانی‌اثر — فنوکسی‌بنزامین سر دسته مسدودکننده‌های طولانی‌اثر α می‌باشد و از سایر بلوک‌کننده‌های آدرنورسپتور با عملکرد برگشت‌ناپذیرش متمایز می‌شود. این دارو فقط اندکی خاصیت انتخابی برای α_1 دارد. مسدودکننده‌های

واژه‌های کلیدی

مسدودکننده رقابتی	آنتاگونیستی که می‌توان با افزایش دوز آگونیست، بر اثر آن غلبه کرد (مانند فنتولامین).
معکوس شدن عمل اپی نفرین	معکوس شدن اثر تنگ‌کننده عروق اپی نفرین (نتیجه متعارف دوزهای بزرگ) به اثر گاهنده فشارخون که در پی تجویز مهارکننده‌های آلفا روی می‌دهد، بعلت ظاهر شدن اثرات اپی نفرین بر گیرنده‌های β_2
فعالیت ذاتی مقلد سمپاتیک (ISA)	اثر آگونیست نسبی توسط مهارکننده‌های گیرنده آدرنژیک که به طور بارز در چندین مسدودکننده بتا (مانند پیندولول، آسبوتولول) دیده می‌شود.
مسدودکننده برگشت‌ناپذیر	تأثیر این نوع آنتاگونیست، معمولاً به دلیل تشکیل پیوند کووالان، با افزایش دوز آگونیست، برگشت‌پذیر نیست (مانند فنوکسی بنزامین).
فعالیت تثبیت‌کننده غشا	اثر بی‌حس‌کننده موضعی؛ در برخی مسدودکننده‌های بتا (مانند پروپرانولول) دیده می‌شود.
افت فشارخون وضعیتی	افت فشارخونی که در حالت ایستاده تشدید شود؛ این یکی از عوارض مهارکننده‌های آلفا است که در اثر تجمع خون در وریدها یا حجم خون ناکافی به علت خونریزی یا دیورزی بیش از حد ایجاد می‌شود.
آگونیست نسبی	دارویی که حداکثر تأثیر آن کمتر از یک آگونیست کامل است و لذا می‌تواند اثر یک آگونیست کامل را مهار کند (مانند پیندولول).
فتوکروموسیتوم	توموری که سلولهای آن مقادیر متغیری از نوراپی نفرین و اپی نفرین را به گردش خون رها می‌کنند.

ب) فارماکوکینتیک

تمام این داروها از راه خوراکی و تزریقی فعال هستند، هرچند فنتولامین به ندرت از راه خوراکی تجویز می‌شود. فنوکسی بنزامین نیمه‌عمر حذفی کوتاهی دارد، ولی مدت اثر آن طولانی (در حدود ۴۸ ساعت) است، زیرا با پیوند کووالانسی به گیرنده خود متصل می‌شود. مدت اثر فنتولامین از راه خوراکی ۲ تا ۴ ساعت و از راه تزریقی ۲۰ تا ۴۰ دقیقه است. مدت اثر پرازوسین و سایر مهارکننده‌های انتخابی α_1 ، ۸ تا ۲۴ ساعت است.

پ) مکانیسم اثر

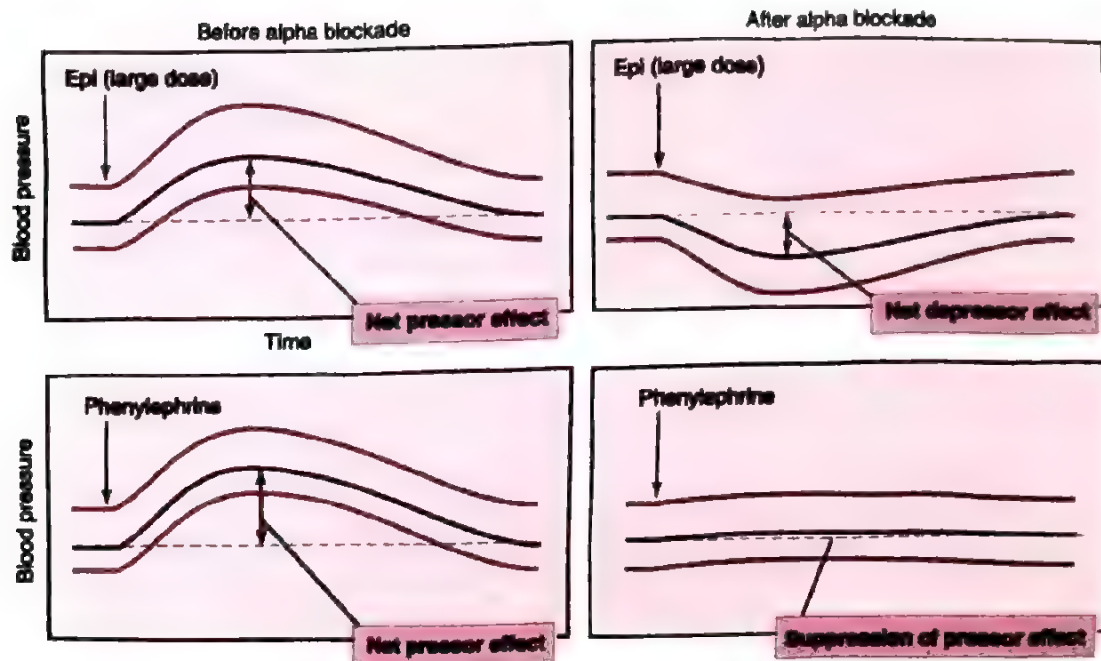
فنوکسی بنزامین با پیوند کووالانسی به گیرنده آلفا متصل می‌شود و لذا یک مسدودکننده برگشت‌ناپذیر است. سایر داروها آنتاگونیست‌های رقابتی فارماکولوژیک هستند، یعنی با افزایش غلظت آگونیست می‌توان بر تأثیر آنها غلبه کرد. توجه به این تفاوت در درمان فتوکروموسیتوم مهم است، زیرا مقدار زیاد کاتکول آمین‌هایی که از تومور آزاد می‌شود، ممکن است بر یک مسدودکننده برگشت‌پذیر غلبه نماید.

ت) اثرات

۱. مسدودکننده‌های غیرانتخابی - این داروها پاسخ

گیرنده‌های آلفا به تخلیه سمپاتیکی و مقلدهای سمپاتیکی برون‌زاد را به گونه‌ای قابل پیش‌بینی، مهار می‌کنند (منظور پاسخهای آلفا در جدول ۱-۹ است). مهم‌ترین اثرات مسدودکننده‌های غیرانتخابی آلفا، اثرات قلبی-عروقی می‌باشد: کاهش تون عروقی همراه با کاهش فشار وریدی و شریانی. این داروها تأثیر مستقیم چندانی بر قلب ندارند. این حال، این داروها به دلیل کاهش میانگین فشار شریانی، تکیکاردی ناشی از رفلکس گیرنده‌های فشار ایجاد می‌کنند (شکل ۴-۶). این تکیکاردی ممکن است شدید باشد، زیرا هم‌زمان گیرنده‌های α_2 در پایانه‌های عصبی آدرنژیک در قلب که در شرایط طبیعی، آزادسازی نوراپی نفرین را کاهش می‌دهند نیز مهار می‌شوند (شکل ۳-۶).

معکوس شدن عمل اپی نفرین (شکل ۱-۱۰) یک اثر قابل پیش‌بینی در بیماری است که یک مسدودکننده آلفا دریافت کرده است. این اصطلاح به معکوس شدن اثر دوزهای بالای اپی نفرین بر فشارخون گفته می‌شود که از یک اثر افزایشده فشارخون (با واسطه گیرنده‌های آلفا) به یک اثر گاهنده فشارخون (با واسطه گیرنده‌های β_2) تبدیل می‌شود. این اثر با فیل‌افرین یا نوراپی نفرین دیده نمی‌شود، زیرا این داروها بر گیرنده‌های β_2 اثر کافی ندارند. گاه این پدیده به شکل یک اثر غیرمنتظره (اما قابل پیش‌بینی) در داروهایی



شکل ۱-۱۰. اثرات یک مسدودکننده آلفا (مانند فتتولامین) بر پاسخ فشار خون به اپی نفرین (epi) و فنیل افرین. پاسخ اپی نفرین معکوس می‌شود، یعنی میانگین فشار خون از یک افزایش خالص (پاسخ آلفا) به یک کاهش خالص (β_2 پاسخ) تغییر می‌کند. پاسخ به فنیل افرین سرکوب می‌شود (نه معکوس)، زیرا فنیل افرین یک آگونیست خالص آلفا است (اثر بتا ندارد).

معمولاً قبل از جراحی و فتتولامین در برخی موارد در حین جراحی تجویز می‌شود. فنوکسی بنزامین گیرنده‌های سروتونین را هم مسدود می‌کند و گاه از این اثر در تومور کارسینوئید استفاده می‌شود. هم‌چنین فنوکسی بنزامین گیرنده‌های H_1 را مسدود می‌کند که در درمان ماستوسیتوز مفید است.

تزریق موضعی اتفاقی یک آگونیست قوی آلفا (مانند نوراپی نفرین) می‌تواند به ایسکمی و نکروز بافتی بیانجامد، مگر آن‌که اثر دارو به سرعت خنثی شود؛ تزریق فتتولامین به ناحیه ایسکمیک، از آسیب بافتی پیشگیری می‌کند. مصرف بیش از حد داروهای مورد سوء مصرف مانند آمفتامین، کوکائین یا فنیل پروپانول آمین ممکن است فشارخون را به شدت افزایش دهد، زیرا این داروها مقلدهای سمپاتیک غیرمستقیم هستند. این افزایش فشارخون معمولاً با تجویز مهارکننده‌های آلفا برطرف می‌شود. توقف ناگهانی درمان با کلونیدین (فصل ۱۱)، به بازگشت فشارخون بالا^۱ می‌انجامد؛

دیده می‌شود که عارضه جانبی آنها، مهار گیرنده‌های آلفا است (مانند برخی فنوتیازین‌ها، آنتی هیستامین‌ها).

۲. مسدودکننده‌های انتخابی آلفا - از آن جایی که پرازوسین و مشابه‌های آن، گیرنده‌های α_1 عروقی را بسیار بیشتر از گیرنده‌های تعدیل‌کننده α_2 در پایانه‌های سمپاتیکی قلب مهار می‌کنند، تجویز این داروها با کاهش فشارخون، تکیکاردی رفلکسی بسیار کمتری نسبت به مهارکننده‌های غیرانتخابی آلفا ایجاد می‌کند. این داروها اثرات شل‌کنندهی مفیدی روی عضله صاف پروستات نیز دارند.

ث) کاربردهای بالینی

۱. مهارکننده‌های غیرانتخابی آلفا - این داروها کاربردهای بالینی محدودی دارند. مهم‌ترین کاربرد آنها، درمان قبل از جراحی بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم است. چنین بیمارانی ممکن است به افزایش شدید فشارخون و کاهش حجم خون مبتلا باشند که باید قبل از وارد آمدن استرس جراحی به آنها، اصلاح شوند. فنوکسی بنزامین

1- rebound hypertension

کنندگی موضعی، و حلالیت در چربی طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۱-۱۰).

۱. **تأثیر انتخابی برگیرنده‌ها** — تأثیر انتخابی برگیرنده β_1 ($\beta_1 > \beta_2$) ویژگی برخی مسدودکننده‌های بتا، از جمله آسبوتولول^۲، آتنولول، اِسمولول و متوپرولول و چندین بلوک‌کننده بتای دیگر است. این ویژگی در درمان بیماران مبتلا به آسم، یک مزیت محسوب می‌شود زیرا گیرنده‌های عملکردی β_2 در پیشگیری از برونکواسپاسم در این بیماران اهمیت دارند. نادولول، پروپرانولول و تیمولول از مهارکننده‌های غیرانتخابی β هستند. توجه کنید که به جز بتابلاک‌هایی که با حرف "c" شروع می‌شوند، بلاک‌هایی که با حرف "a" تا "m" شروع می‌شوند انتخابی β_1 است.

لابتالول و کارودیلول گیرنده‌های آلفا و بتا هر دو را مسدود می‌کنند. این داروها ایزومرهای نوری دارند که تأثیر هر ایزومر بر گیرنده‌های آلفا یا بتا متفاوت است. Nebivolol علاوه بر اثر آنتاگونیست انتخابی β_1 باعث اتساع عروق نیز می‌شود.

۲. **فعالیت آگونیستی نسبی** — این اثر (فعالیت ذاتی مقلد سمپاتیک) ممکن است در درمان برخی بیماران مبتلا به آسم مفید باشد، زیرا این داروها (مانند پیندولول، اسبوتولول)، حداقل از لحاظ تئوری، به احتمال کمتری باعث اسپاسم برونش می‌شوند. در مقابل، آنتاگونیست‌های خالص (مانند پروپرانولول) در بیماران مبتلا به بیماری راه‌های تنفسی ممکن است اسپاسم شدید برونش ایجاد کنند.

۳. **تأثیر بی‌حس‌کنندگی موضعی** — این اثر (فعالیت تثبیت‌کننده غشاء) در مواردی که از مسدودکننده‌های بتا به شکل موضعی در چشم استفاده می‌شود، نامطلوب است، زیرا رفلکس‌های محافظت‌کننده را کاهش و خطر ایجاد زخم قرنیه را افزایش می‌دهد. این اثر در برخی مسدودکننده‌های بتا (مانند تیمولول) که در گلوکوم استفاده می‌شوند دیده نمی‌شود.

این عارضه در اغلب موارد به تجویز فنتولامین جواب می‌دهد.

پدیدهٔ رینود در برخی موارد به مسدودکننده‌های α جواب می‌دهد، لیکن کارایی این داروها در این اختلال ثابت نشده است. گاه فنتولامین یا یوهیمبین برای درمان اختلال نعوظ، مستقیماً به آلت تزریق می‌شود، اما داروهای مهارکنندهٔ فسفودی‌استراز (فصل ۱۲) مشهورتر هستند.

۲. **مسدودکننده‌های انتخابی آلفا** — پرازوسین، دوکسازوسین، و ترازوسین در درمان فشارخون بالا به کار می‌روند (فصل ۱۱). این مسدودکننده‌های α_1 تامسولوسین، و سیلدوزین^۱ برای درمان تأخیر در دفع ادرار^۲ و پیشگیری از احتباس ادرار در مردان مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات نیز به طور گسترده تجویز می‌شوند.

ح) سمیت

مهم‌ترین سمیت‌های مسدودکننده‌های آلفا، حالت تشدید یافتهٔ اثرات مسدودکنندگی آلفای آنها است. تظاهرات اصلی عبارتند از: افت فشارخون وضعیتی و در رابطه با داروهای غیرانتخابی، تاکیکاردی رفلکسی شدید. تاکی‌کاردی با داروهای مسدودکنندهٔ انتخابی α_1 کمتر دیده شده و خفیف‌تر است. فنتولامین با اثر برگیرنده‌هایی غیر از گیرنده‌های آلفا، اثر متسع‌کنندگی عروق نیز دارد. در افراد مبتلا به بیماری کرونری، تاکی‌کاردی ممکن است باعث وقوع آنژین شود. تجویز خوراکی برخی از این داروها ممکن است با تهوع و استفراغ همراه باشد. در برخی از بیماران، اولین دوز داروهای انتخابی α_1 افت شدید فشارخون وضعیتی ایجاد می‌کند. بنابراین اولین دوز دارو باید به میزان کم و دقیقاً قبل از خواب تجویز شود.

داروهای مسدودکننده بتا

الف) طبقه‌بندی، زیرگروه‌ها و مکانیسم اثر
تمام مسدودکننده‌های بتا، آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک رقابتی هستند. پروپرانولول سر دستهٔ این داروها است. داروهای این گروه معمولاً براساس انتخابی بودن برای گیرنده‌های β_1 ، فعالیت آگونیستی نسبی، تأثیر بی‌حس

جدول ۱-۱۰. ویژگی‌های چند داروی مهارکننده گیرنده بتا.

Drug	Selectivity	Partial Agonist Activity	Local Anesthetic Activity	Lipid Solubility	Elimination Half-Life
Acebutolol	β_1	Yes	Yes	Low	3-4 h
Atenolol	β_1	No	No	Low	6-9 h
Carvedilol ^a	None	No	No	Moderate	7-10 h
Esmolol	β_1	No	No	Low	10 min; IV only
Labetalol ^b	None	Yes, β_2 only	Yes	Low	5 h
Metoprolol	β_1	No	Yes	Moderate	3-4 h
Nadolol	None	No	No	Low	14-24 h
Nebivolol ^b	β_1 at low doses	No	No	Low	11-20 h
Pindolol	None	Yes	Yes	Moderate	3-4 h
Propranolol	None	No	Yes	High	3.5-6 h
Timolol	None	No	No	Moderate	4-5 h

^aAlso causes α -receptor blockade.^bAlso causes vasodilation by causing release of nitric oxide from vascular endothelium.Modified, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed., McGraw-Hill, 2012: p. 159.

ب) اثرات و کاربردهای بالینی

اکثر اثرات مسدودکننده‌های بتا بر اعضای بدن، با توجه به مهار اثرات سمپاتیکی بر گیرنده‌های بتا، قابل پیش‌بینی می‌باشند. کاربردهای بالینی این داروها بسیار وسیع است (جدول خلاصه داروها). درمان گلوکوم زاویه باز شامل استفاده از چند داروی اتونوم و سایر داروها می‌باشد (جدول ۲-۱۰). کاربردهای قلبی - عروقی این داروها (بویژه در فشارخون بالا، آنژین و آریتمی‌ها) بسیار مهم است. درمان نارسایی احتقانی مزمن قلبی (نه حاد) به یک کاربرد مهم این داروها بدل شده است. چندین مطالعه بالینی نشان داده که برخی مسدودکننده‌های بتا نه همه آنها می‌توانند عوارض و مرگ و میر را زمانی که به صورت مناسب در نارسایی قلبی استفاده شوند، در این بیماران کاهش دهند (فصل ۱۳). به نظر می‌رسد لابتالول، کارودیلول و متوپرولول در این بیماران مفید هستند. گاه مهارکننده‌های توأم آلفا و بتا (مانند لابتالول) در درمان فتوکروموسیتوم به کار می‌روند، بویژه اگر تومور هم‌زمان مقادیر زیادی اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین تولید کند. یک کاهش مفید جدید و غیر توصیف شده در اندازه هماتریوم شیرخوارگی با پروپرانولول گزارش شده است.

۴. فارماکوکینتیک - اکثر داروهای سیستمیک برای مصرف خوراکی درازمدت ساخته شده‌اند، ولی فراهمی‌زیستی و مدت اثر آنها بسیار متفاوت است (جدول ۱-۱۰). اسمولول یک مسدودکننده بتای استری کوتاه‌اثر است که فقط از راه تزریقی به کار می‌رود. مدت اثر نادولول از سایر مسدودکننده‌های بتا بیشتر است. اسبوتولول، نادولول و آتنولول نسبت به سایر مسدودکننده‌های بتا به میزان کمتری در چربی محلول بوده و احتمالاً به میزان کمتری به CNS وارد می‌شوند.

حفظ مهارت: فعالیت آگونیست نسبی

(فصل ۲ را ببینید)

یک منحنی غلظت - پاسخ رسم کنید که اثر غلظت فزاینده آلپوتول را بر قطر مهاری هواپی (به شکل درصدی از حداکثر) در حضور غلظت بالای پندولول نشان دهد. در همان نمودار، منحنی‌هایی رسم کنید که درصد اتصال گیرنده‌ها به آلپوتول و پندولول در غلظت‌های مختلف را نشان دهد. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

جدول ۲-۱۰. داروهایی که در درمان گلوکوم به کار می‌روند.

گروه، داروها	ساز و کار	نحوه تجویز
مسدودکننده‌های بتا		
تیمولول، سایرین	کاهش ترشح زلالیه از اپی تلیوم مژگانی	قطره موضعی
پروستاگلندین‌ها		
لاتاناپروست، سایرین	افزایش خروج زلالیه	قطره موضعی
مقلدهای کولین		
پیلوکارپین، فیزوستیگمین	انقباض عضله مژگانی، باز شدن شبکه نرده‌ای (trabecular meshwork)، افزایش خروج زلالیه	قطره یا ژل موضعی، قراردادن ورقه نازک پلاستیکی آهسته‌رهش
آگونیست‌های آلفا		
غیرانتخابی: اپی نفرین	افزایش خروج زلالیه از طریق وریدهای یوونواسکرال	قطره‌های موضعی (منسوخ شده)
آگونیست‌های انتخابی α_2		
آپراکلونیدین، بریمونیدین	کاهش ترشح زلالیه	قطره موضعی
مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز		
استازولامید، دورزولامید	کاهش ترشح زلالیه به علت فقدان HCO_3^-	خوراکی (استازولامید) یا موضعی (سایرین)
داروهای اسموتیک		
مانیتول	گرفتن آب از چشم	وریدی (برای گلوکوم حاد یا زاویه بسته)

پ) سمیت

عوارض قلبی - عروقی که ناشی از وسعت یافتن مهار بتا توسط این داروها می‌باشد شامل برادیکاردی، بلوک دهلیزی - بطنی، و نارسایی احتقانی قلب است. افراد مبتلا به بیماری راه هوایی ممکن است به حملات شدید آسم دچار شوند. مطالعات تجربی نشان داده که مسدودکننده‌های بتا، ترشح انسولین را کاهش می‌دهند، لیکن به نظر نمی‌رسد که این اثر اهمیت بالینی داشته باشد. با این حال، علائم هشداردهنده هیپوگلیسمی در اثر مازاد انسولین، از جمله تاکیکاردی، لرزش و اضطراب ممکن است مخفی شود و آزادسازی گلوکز از کبد مختل گردد و اختلال در تجمع K^+ در عضلات اسکلتی روی دهد. عوارض CNS عبارتند از: خواب‌آلودگی، ضعف و اختلال در خواب. آنتولول، نادولول و چند مسدودکننده بتای دیگر که کمتر در چربی محلول هستند، به دلیل ورود کمتر به CNS، اثرات کمتری بر CNS دارند. اختلال عملکرد جنسی با اکثر داروهای مسدودکننده بتا در برخی بیماران گزارش

شده است.

سؤالات

۱. قرار است برای بیماری اپی نفرین تجویز شود. او قبلاً یک داروی مسدودکننده گیرنده آدرنژیک دریافت کرده است. کدام یک از اثرات اپی نفرین را می‌توان به کمک فنتولامین مهار کرد، اما متوپرولول بر آن بی‌تأثیر است؟
 الف) تحریک قلب
 ب) افزایش cAMP در سلول‌های چربی
 ج) میدریاز
 د) شل شدن عضله صاف برونش
 ه) شل شدن رحم
۲. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که مسدودکننده‌های گیرنده آدرنژیک دارای اثرات مفید پرشماری در بیماران هستند. با این حال، چند سمیت دارویی نیز به تأیید رسیده‌اند. عوارض جانبی محدودکننده مصرف مسدودکننده

(ه) نوراپی نفرین

۵. اثر داروی Y در جدول زیر نشان داده شده است.

تغییر ضربان قلب در

واکنش به داروی Y	حیوان:
↑	بدون درمان قبلی
↑	دریافت کننده هگزامتونیوم
↑	دریافت کننده آتروپین
↑	دریافت کننده فنوکسی بنز آمین

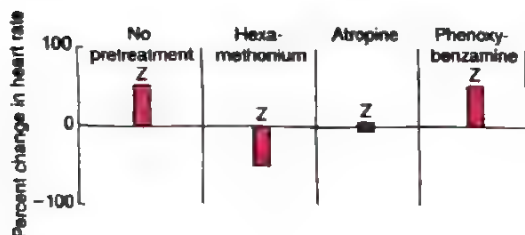
اثر داروی Y مشابه است.

(الف) استیل کولین (ب) ادروفونیوم

(ج) ایزوپروتینول (د) نوراپی نفرین

(ه) پرازوسین

۶. اثر داروی Z در شکل زیر نشان داده شده است.



اثر داروی Z مشابه است.

(الف) استیل کولین (ب) ادروفونیوم

(ج) ایزوپروتینول (د) نوراپی نفرین

(ه) پرایدوکسیم

۷. فنتولامین هنگامی که به بیمار تجویز شود کدام یک از

موارد زیر را مسدود می‌کند؟

(الف) برادیکاردی در اثر فنیل افرین

(ب) اتساع برونش در اثر اپی نفرین

(ج) افزایش نیروی انقباض قلب در اثر نوراپی نفرین

(د) میوز در اثر استیل کولین

(ه) اتساع عروق در اثر ایزوپروتینول

۸. بیمار ۷۵ ساله شما مبتلا به آنژین و گلوکوم، به تجویز

یک داروی مسدودکننده بتا نیاز دارد. کدام جمله در رابطه

با داروهای مسدودکننده β صحیح‌تر است؟

(الف) فارما کوکینتیک اسمولول، تجویز موضعی درازمدت را

گیرنده‌های آدرنژیک شامل کدامیک از موارد زیر است؟

(الف) انقباض برونش ناشی از مسدودکننده‌های آلفا

(ب) تشدید نارسایی حاد قلبی ناشی از مسدودکننده‌های بتا

(ج) اختلال در پاسخ قند خون، در اثر مسدودکننده‌های آلفا

(د) افزایش فشار داخل چشمی ناشی از مسدودکننده‌های بتا

(ه) اختلالات خواب ناشی از داروهای مسدودکننده آلفا

۳-۶: مطالعه‌ای برای ارزیابی اثرات قلبی - عروقی چهار

داروی جدید (W, X, Y و Z) طراحی شده است. این داروها

به چهار حیوان بیهوش تجویز و همزمان ضربان قلب ثبت

شده است. حیوان اول دارویی قبل از انجام مطالعه دریافت

نکرده است (شاهد)؛ حیوان دوم دوز مؤثر هگزامتونیوم،

حیوان سوم دوز مؤثر آتروپین، و حیوان چهارم دوز مؤثر

فنوکسی بنز آمین دریافت کرده است. تغییرات خالص القا شده

توسط داروهای جدید (نه داروهای مسدودکننده) در سؤالات

زیر مطرح شده‌اند.

۳. داروی W ضربان قلب را در حیوان شاهد، و حیواناتی که

آتروپین یا فنوکسی بنز آمین گرفته‌اند، افزایش داده است. با

این حال، داروی W ضربان قلب را در حیوانی که

هگزامتونیوم گرفته، تغییر نداده است. اثر داروی W مشابه

..... است.

(الف) استیل کولین

(ب) ادروفونیوم

(ج) ایزوپروتینول

(د) نیکوتین

(ه) نوراپی نفرین

۴. اثر داروی X در جدول زیر نشان داده شده است.

تغییر ضربان قلب در

واکنش به داروی X	حیوان:
↓	بدون درمان قبلی
↑	دریافت کننده هگزامتونیوم
↑	دریافت کننده آتروپین
↑	دریافت کننده فنوکسی بنز آمین

اثر داروی X مشابه است.

(الف) استیل کولین (ب) آلبوترول

(ج) ادروفونیوم (د) ایزوپروتینول

پاسخ‌ها

۱. میدریاز به وسیله انقباض عضله صاف شعاعی گشادکننده مردمک و با واسطه گیرنده‌های آلفا است. اثرات دیگر در این فهرست با واسطه گیرنده‌های بتا می‌باشد. پاسخ گزینه "ج" است.

۲. گرچه نارسایی مزمن قلب اغلب با مسدودکننده‌های بتا درمان می‌شود اما این داروها می‌توانند نارسایی حاد قلب را تشدید کنند. در گزینه‌های "الف"، "ج" و "ه" زیرگونه گیرنده (α در مقابل β) با اثر حاصل از مسدودساختن آنها برعکس درج شده است. در گزینه "د" جهت تغییر در فشار داخل چشمی برعکس ذکر شده است. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. برای پاسخ دادن به این قبیل سؤالات، ابتدا اثرات داروهای مسدودکننده‌ای را که می‌شناسید در نظر بگیرید. هگزامتونیوم رفلکس‌ها و اثر مستقیم نیکوتین را مسدود می‌کند. آتروپین اثر موسکارینی مستقیم یک داروی ناشناخته و رفلکس کاهنده ضربان قلب (در اثر واگ) را مسدود می‌کند. فنوکسی‌بنزامین فقط فرایندهای با واسطه آلفا را مسدود می‌کند. اگر پاسخ ایجادشده در حیوانی که قبلاً دارو دریافت نکرده توسط هگزامتونیوم مسدود یا معکوس گردد این احتمالاً اثر مستقیم نیکوتین یا پاسخ رفلکسی به افت فشارخون بوده است. در این صورت همه گیرنده‌هایی را که در القای پاسخ رفلکسی دخیل هستند مدنظر قرار دهید. تائیکاردی ناشی از داروی W در اثر مهار عقده خنثی شده است. تنها داروی موجود در گزینه‌ها که باعث افت فشارخون و تائیکاردی می‌شود و توسط آتروپین مسدود نمی‌گردد ایزوپروترنول است؛ تائیکاردی حاصل از ایزوپروترنول با مسدودشدن عقده‌ها نیز خنثی نمی‌گردد. بنابراین داروی W باید نیکوتین یا دارویی شبیه به آن باشد. پاسخ گزینه "د" است.

۴. داروی X ضربان قلب را کاهش داده است، اما هگزامتونیوم و آتروپین این را به تائیکاردی تبدیل کرده‌اند، یعنی برادیکاردی در اثر تخلیه واگ بوده است. هم‌چنین فنوکسی‌بنزامین برادیکاردی را به تائیکاردی تبدیل کرده، و این نشان می‌دهد که گیرنده‌های آلفا برای ایجاد برادیکاردی رفلکسی ضروری بوده و داروی X دارای اثرات آگونیست مستقیم بتا نیز می‌باشد. گزینه‌هایی

میسر می‌سازد.

(ب) متوپرولول مسدودکننده انتخابی گیرنده‌های β_2 است. (ج) نادرولول گیرنده‌های β_2 را مسدود نمی‌کند.

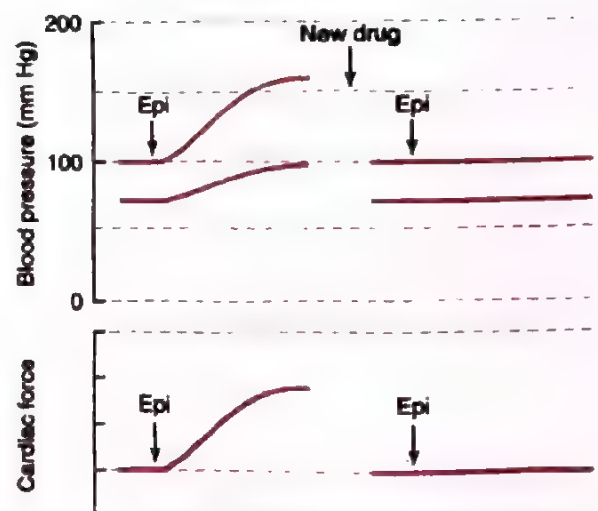
(د) پسیندولول یک آنتاگونیست بتا است که فعالیت بی‌حس‌کننده موضعی دارد.

(ه) تیمولول (برخلاف پروپرانولول) فعالیت بی‌حس‌کننده موضعی ندارد.

۹. یک مرد ۵۶ ساله مبتلا به افزایش فشار خون دچار بزرگی پروستات می‌باشد که در نمونه‌برداری هیپرپلازی خوش‌خیم تشخیص داده شده است او از احتباس ادراری شکایت دارد. کدام یک از داروهای زیر مناسب‌ترین درمان اولیه خواهد بود؟

الف) آلبوتنول
ب) آتنولول
ج) متوپرولول
د) پرازوسین
ه) تیمولول

۱۰. یک داروی جدید به یک حیوان بیهوش تجویز و نتیجه در شکل زیر نشان داده شده است. دوز بالای اپی نفرین (epi) قبل و بعد از تجویز داروی جدید، برای مقایسه به کار رفته است. اثر داروی جدید بیشترین تشابه را با کدامیک دارد؟



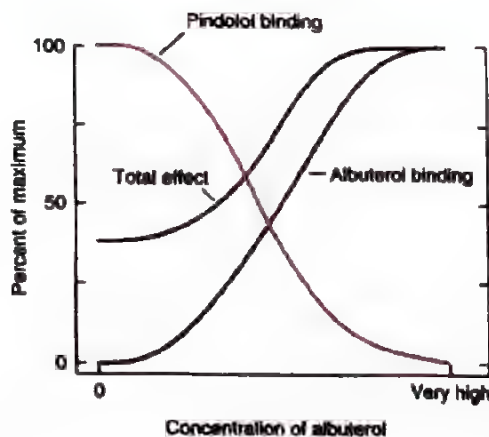
الف) آتنولول
ب) آتروپین
ج) لابتالول
د) فنوکسی‌بنزامین
ه) پروپرانولول

۱۰. داروی جدید هم مسدودکننده گیرنده آلفا (افزایش فشار دیاستولی و میانگین فشار شریانی) و هم مهارکننده گیرنده بتا (افزایش نیروی قلبی) می‌باشد. مضافاً، این دارو باعث معکوس شدن اثر اپی نفرین نمی‌شود. به همین سبب این دارو باید هم اثرات مسدودکنندگی α و هم اثرات مسدودکنندگی β داشته باشد. پاسخ گزینه "ج" است.

پاسخ حفظ مهارت: فعالیت آگونیست نسبی

(فصل ۲ را ببینید)

پیندولول یک آگونیست نسبی برای گیرنده‌های بتا می‌باشد؛ لذا در غلظت صفر آلبوتترول، منفی غلظت - پاسخ اثر کشارکننده برونش را نشان می‌دهد. هرچه غلظت آلبوتترول افزایش یابد، قطر مهاری هوایی نیز افزایش می‌یابد. در منفی‌های اتصال، میزان اتصال پیندولول از ۱۰۰٪ گیرنده‌ها آغاز می‌شود و با افزایش غلظت آلبوتترول به صفر می‌رسد، و میزان اتصال آلبوتترول از صفر آغاز می‌شود و به ۱۰۰٪ می‌رسد.



که برادیکاردی رفلکسی ناشی از واگ (انقباض عروقی) هم‌زمان با تکیکاردی مستقیم ایجاد می‌کنند (آگونیست β)، محدود هستند. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. تکیکاردی ناشی از داروی Y به میزان قابل توجهی تحت تأثیر مسدودکننده‌ها قرار نگرفته است؛ لذا داروی Y باید یک آگونیست مستقیم گیرنده‌های بتا در قلب باشد. پاسخ گزینه "ج" است.

۶. هگزامتونیوم تکیکاردی ناشی از داروی Z را به برادیکاردی تبدیل و آتروپین آن را کاملاً مسدود کرده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تکیکاردی رفلکسی و در اثر اتساع عروق حاصل از اثر ضد موسکارینی بوده است. اگر عقده‌ها مهار شوند، داروی Z برادیکاردی ایجاد می‌کند که این نشانگر یک اثر موسکارینی مستقیم بر قلب است. این یافته با توجه به مهار تکیکاردی و برادیکاردی توسط آتروپین تأیید می‌گردد. پاسخ گزینه "الف" است.

۷. فنیل‌افرین، یک آگونیست α از طریق رفلکس گیرنده‌های فشار، برادیکاردی ایجاد می‌کند. اگر تأثیر این دارو بر گیرنده‌های آلفا و انقباض عروقی مسدود شود، برادیکاردی روی نمی‌دهد. پاسخ گزینه "الف" است.

۸. اسمولول یک مسدودکننده بتای کوتاه‌اثر است که فقط از راه تزریقی به کار می‌رود. نادرولول یک مسدودکننده غیرانتخابی بتا و متوپرولول مسدودکننده انتخابی β_1 می‌باشد. تیمولول در گلوکوم مفید است، زیرا قرنیه را بی‌حس نمی‌کند. پاسخ گزینه "ه" است.

۹. مسدودکننده α در مردی که هم دچار افزایش فشار خون بوده و هم به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات مبتلاست درمان مناسبی است چون هر دو حالت با انقباض عضلات صاف حاوی گیرنده‌های α همراه می‌باشند. پاسخ گزینه "د" است.

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- اثرات یک مسدودکننده α روی فشارخون و سرعت ضربان قلب را در حضور اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین و فنیل‌افرین شرح داده و مقایسه کنید.
- فارماکودینامیک پروپرانولول، لابتالول، متوپرولول، و پیندولول را مقایسه کنید.
- فارماکوکینتیک، پروپرانولول، آتلولول، اسمولول، و نادولول را مقایسه کنید.
- کاربردهای بالینی و عوارض مسدودکننده‌های آلفا و بتا را توضیح دهید.
- چند داروی مفید در گلوکوم را نام ببرید.

جدول خلاصه داروها: مسدودکننده‌های گیرنده آدرنوزیک

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	سیستم‌های متابولیت
مسدودکننده‌های غیرانتخابی α				
فنتولامین	آنتاگونیست رقابتی فارماکولوژیک گیرنده‌های α	فئوکروموسیتوم، پادزهر مصرف بیش از حد آگونیست‌های α	خوراکی، وریدی؛ نیمه عمر کوتاه. مدت اثر: ۲ تا ۴ ساعت	افت فشارخون وضعیتی، تاکیکاردی رفلکسی
فئوکسی‌بنزامین	اتصال برگشت‌ناپذیر (کووالان) با گیرنده α	فئوکروموسیتوم، کارسینوئید، ماستوسیتوز، پدیده رینو	خوراکی، نیمه عمر کوتاه اما مدت اثر طولانی (۲۴ تا ۴۸ ساعت)	افت فشارخون وضعیتی، تاکیکاردی رفلکسی؛ تحریک دستگاه گوارش
مهارکننده‌های انتخابی α_1				
پرازوسین	آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های α_1	افزایش فشار خون؛ هیپرپلازی خوش خیم پروستات	خوراکی مدت اثر: ۸ ساعت	افت فشارخون وضعیتی (به ویژه در اولین دوز)، تاکیکاردی رفلکسی اندک
دوکسازوسین، ترازوسین: همانند پرازوسین، مدت اثر طولانی‌تر (۱۲ تا ۲۴ ساعت) تامسولوسین، سیلودوسین: همانند پرازوسین، فقط به منظور درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات تأیید شده است.				
مسدودکننده‌های انتخابی α_2				
یوهیمبین	آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های α_2	استفاده به منظور اختلال نعوظ منسوخ شده است؛ کاربرد تحقیقاتی	خوراکی، تزریقی	تاکیکاردی، ناراحتی گوارشی

جدول خلاصه داروها: مسدودکننده‌های گیرنده آدرنرژیک (ادامه)

گروه	سازوکار اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت‌ها، تداخلات
مسدودکننده‌های غیرانتخابی β				
پروپرانولول	مسدود ساختن رقابتی گیرنده‌های β ، اثر بی‌حسی‌کنندگی موضعی	آنژین صدری، آریتمی‌ها (درمان و پیشگیری)، افزایش فشار خون، تیروتوکسیکوز، لرزش دست، ترس از صحنه، میگرن	خوراکی و وریدی مدت اثر: ۴ تا ۶ ساعت. ورود آسان به CNS	مسدود ساختن بیش از حد گیرنده‌های β اسپاسم برونش (می‌تواند در مبتلایان به آسم کشنده باشد)، بلوک دهلیزی-بطنی، نارسایی قلبی، سرکوب CNS، خواب‌آلودگی، اختلالات خواب

تیمولول، بتاکسولول: فاقد اثر بی‌حسی‌کنندگی موضعی؛ قابل استفاده در گلوکوم پیندولول: اثر آگونیست نسبی؛ احتمالاً در آسم ایمن‌تر است.

نادولول: همانند پروپرانولول اما مدت اثر طولانی‌تر (تا ۲۴ ساعت) و اثر کمتر روی CNS

مسدودکننده‌های انتخابی β_1				
آتنولول	مسدودکننده رقابتی گیرنده‌های β_1	افزایش فشار خون، آنژین، آریتمی	خوراکی مدت اثر: ۶ تا ۹ ساعت	همانند پروپرانولول با خطر نسبتاً کمتر اسپاسم برونش
اسمبولول: داروی تزریقی از راه ورید برای آریتمی‌های حول و حوش عمل و طوفان تیروئید، فوریت‌های افزایش فشارخون متوپرولول: همانند آتنولول، خوراکی، کاهش مرگ و میر در نارسایی قلبی				
نیبیدولول: داروی مسدودکننده انتخابی β_1 جدید با اثر اضافه‌تر اتساع عروق، خوراکی				

مسدودکننده‌های انتخابی β_2				
بوتوکسامین	مسدودکننده رقابتی گیرنده‌های β_2	کاربرد بالینی ندارد؛ فقط مصارف تحقیقاتی دارد	خوراکی	اسپاسم برونش

مسدودکننده‌های $\beta + \alpha$				
لابتالول	۴ ایزومر دارد؛ دو تا از ایزومرها به گیرنده‌های α و β متصل و آنها را مسدود می‌کنند	افزایش فشار خون، فوریت‌های فشارخون بالا (وریدی)	خوراکی و وریدی مدت اثر: ۵ ساعت	همانند آتنولول

کارودیلول: مانند لابتالول، ۲ ایزومر دارد؛ باعث کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی می‌شود.

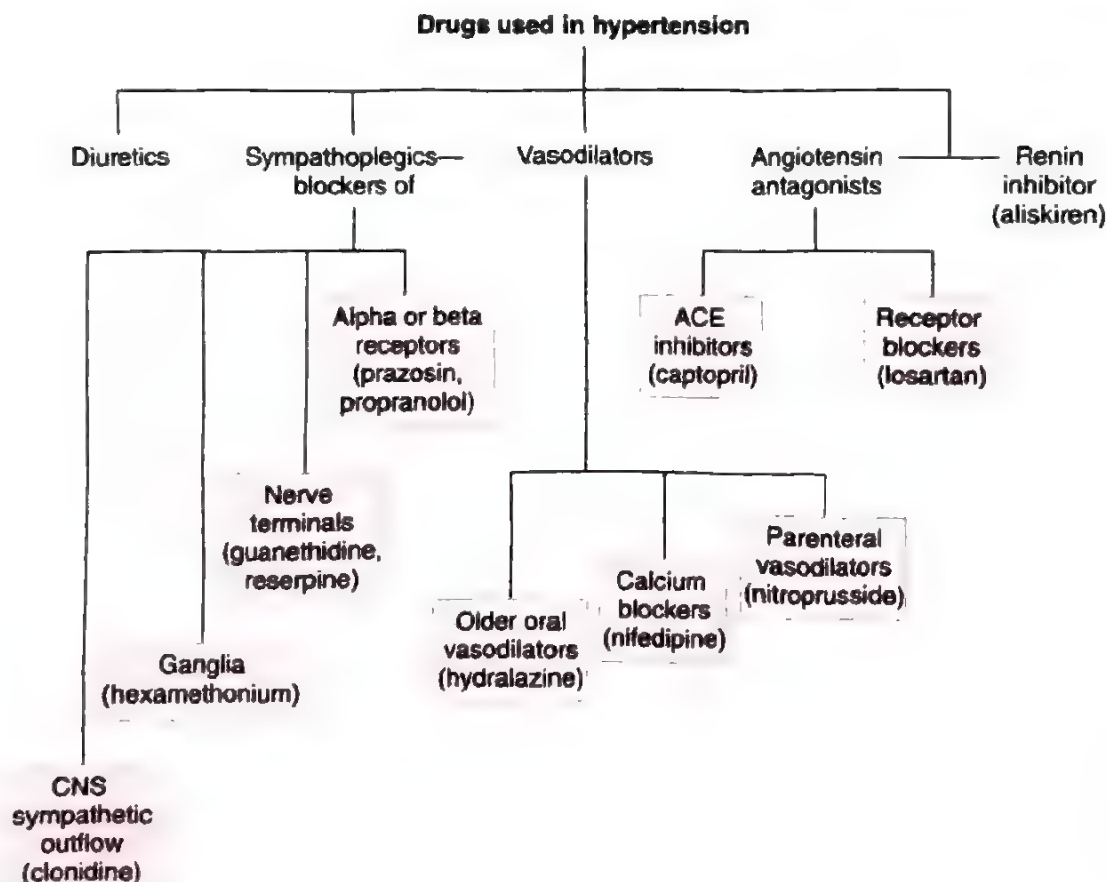
بخش ۳ داروهای قلبی-عروقی

فصل

۱۱

داروهای ضد فشارخون

پرفشاری خون یک عامل خطر شناخته شده‌ی مهم برای چندین بیماری قلبی کشنده است که شامل انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی می‌شوند. داروهای ضد فشارخون حول یک کاربرد بالینی سازماندهی می‌شوند و آن نیاز به درمان بیماری است و نه نوع گیرنده خاص. داروهای تحت پوشش در این بخش مکانیسم‌های عمل متنوعی دارند از جمله: دیورز، فلج سمپاتیک، اتساع عروق و آنتاگونیسم سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون و بسیاری داروها در بخش‌های مختلف در دسترس هستند.



واژه‌های کلیدی

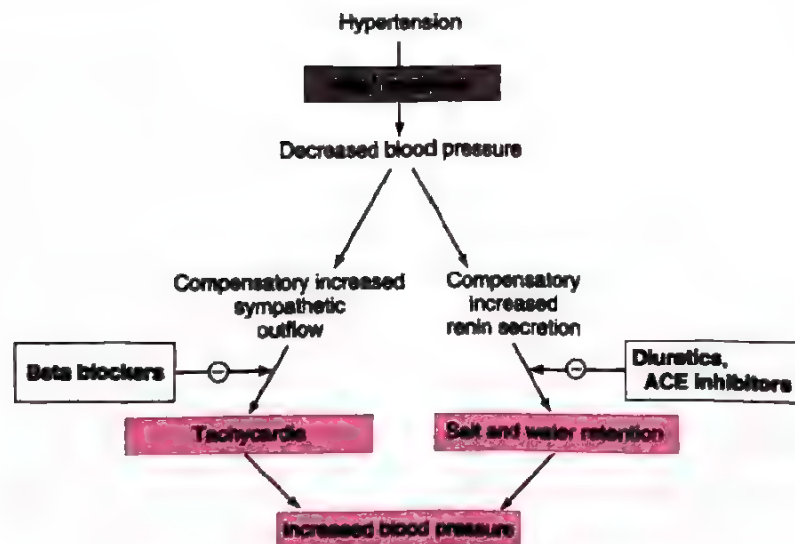
مکانیسم خودمختار اصلی برای هومئوستاز فشار خون؛ درون‌داد حسی از سینوس کاروتید و آئورت به مرکز وازوموتور می‌رسد و برون‌داد آن از طریق اعصاب حرکتی سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشد.	رفلکس گیرنده فشار
ناقلی در پایانه عصبی که نورایی‌ترین را بعد از آزادسازی به سیناپس، بازیافت می‌کند.	پمپ برداشت مجدد کاتکول آمین (ناقل نورایی‌ترین)
ناقلی در وزیکول ذخیره‌ای بنام ناقل وزیکولی منو آمین (VMAT) که آمین را از سیتوپلاسم به وزیکول می‌کشد.	پمپ وزیکولی کاتکول آمین
آسیب عروق قلب، کلیه، شبکه یا مغز.	آسیب اعضای انتهایی
افزایش فشار خون با علت ناشناخته؛ افزایش فشار خون اولیه هم نامیده می‌شود.	افزایش فشار خون اساسی
ماده‌ای (مثلاً اوکتوپامین)، که در وزیکول‌ها ذخیره می‌شود و به شکاف سیناپسی می‌ریزد، اما تأثیر یک ناقل حقیقی (مثلاً نورایی‌ترین) را ندارد.	ناقل عصبی کاذب
شکل تسریع شده افزایش فشار خون شدید همراه با آسیب سریعاً پیش‌رونده عروق و اعضای انتهایی. غالباً با آسیب کلیه، انسفالوپاتی، خونریزی شبکه، آئزین قلبی، سکته مغزی یا انفارکتوس میوکارد تظاهر می‌کند.	فوریت فشار خون (افزایش فشار خون بدخیم)
افت فشار خون در هنگام ایستادن.	افت فشار خون وضعیتی
دارویی که با اثر بر پایانه عصبی پس عقده‌ای انتقال تکانه را مهار می‌کند.	مسدودکننده نورون پس عقده‌ای
افزایش فشار خون در اثر از بین رفتن اثر داروی ضد فشار خون (که معمولاً به بالاتر از سطح قبل از درمان می‌رسد).	افزایش فشار خون واجهشی
تاکتی‌کاردی در اثر کاهش فشار خون؛ این عارضه در اثر رفلکس گیرنده فشار روی می‌دهد.	تاکتی‌کاردی رفلکسی
پرفشاری خون ناشی از یک اختلال قابل تشخیص مانند کوآرکتاسیون آئورت، تنگی شریان کلیه، تومور فوق کلیه و غیره با پرفشاری خون اساسی مقایسه نماید.	پرفشاری خون ثانویه
افزودن تدریجی داروها به یک رژیم درمانی؛ ابتدا یک دارو (معمولاً یک دیورتیک) تجویز و سپس در چند مرحله، یک داروی سمپاتولیتیک، یک مهارکننده ACE و (گاهی) یک گشادکننده عروق افزوده می‌شود.	درمان گام به گام
داروهایی که اثرات دستگاه عصبی سمپاتیک را کاهش می‌دهند.	سمپاتولیتیک، فلج‌کننده سمپاتیک

متأسفانه، رفلکس گیرنده فشار و پاسخ رنین در فشارخون بالای اولیه به گونه‌ای از نو تنظیم شده‌اند که فشارخون را بالا نگه دارند. در نتیجه، این مکانیسم‌ها با پاسخ‌های هومئوستاتیک جبرانی به فشارخون پایین پاسخ می‌دهند که ممکن است قابل توجه باشند (جدول ۱-۱۱). همان‌طور که در شکل ۱-۱۱ نشان داده شده، پاسخ‌های جبرانی را می‌توان به کمک مسدودکننده‌های بتا و دیورتیک‌ها یا آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین کاهش داد.

کمتر از ۲۰٪ موارد فشار خون بالا به علت عوامل قابل تشخیص (یعنی ثانویه) هستند که می‌توانند تعریف و تصحیح شوند. این نوع فشارخون با بیماری‌هایی نظیر فنوکروموسیتوم، کوآرکتاسیون آئورت^۱، بیماری عروق کلیوی، تومورهای قشر غده فوق کلیه، و چند بیماری نادر دیگر همراه می‌باشد. اکثر موارد فشار خون، ایدیوپاتیک (نهان‌زاد) یا "اولیه" یا اساسی هستند. راهبردهای درمان فشارخون بالای نهان‌زاد، برپایه عوامل مؤثر بر فشار شریانی می‌باشند (شکل ۴-۶). این راهبردها عبارتند از: کاهش دادن حجم خون، تون سمپاتیک، تون عضله صاف عروق، و اثرات آنژیوتانسین.

جدول ۱-۱۱. پاسخ‌های جبرانی به داروهای ضد فشار خون.

پاسخ‌های جبرانی	گروه و دارو
	داروهای مدر
اندک	(تiazیدها، عوامل مؤثر بر قوس هنله)
	فلج‌کننده‌های سمپاتیک
احتباس آب و نمک	داروهای با اثر مرکزی (کلونیدین، متیل‌دوبا)
احتباس آب و نمک	مسدودکننده‌های عقده‌ای (منسوخ شده)
احتباس آب و نمک، تاکیکاردی خفیف	مسدودکننده‌های انتخابی α_1
اندک	مسدودکننده‌های β
	گشادکننده‌های عروق
احتباس آب و نمک، تاکیکاردی متوسط	هیدرالازین
احتباس شدید آب و نمک، تاکیکاردی شدید	مینوکسیدیل
احتباس اندک آب و نمک	نیقدیین، سایر مسدودکننده‌های کانال کلسیم
احتباس آب و نمک	نیترویروساید
	آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین - ونین
اندک	(مهارکننده‌های ACE، ARB، رنین، آلیسکیرن)



شکل ۱-۱۱. پاسخ‌های جبرانی به کاهش فشار خون در فرآیند درمان فشار خون بالا. درمان اولیه که باعث ایجاد پاسخ جبرانی می‌شود می‌تواند یک گشادکننده عروق باشد. پیکان‌ها با علامت منفی نشانگر داروهایی (کادرهای سفید) است که برای به حداقل رساندن پاسخ‌های جبرانی تجویز می‌شود.

دیورتیک‌ها

اما به دلیل اهمیت در درمان فشارخون بالا، در این فصل ذکر شده‌اند. این داروها با کاهش حجم خون و احتمالاً با تأثیر مستقیم بر عروق (با شیوه‌ای که به طور کامل شناخته نشده)،

این داروها با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ شرح داده می‌شوند.

ب) داروهای مؤثر بر CNS

آگونیست‌های انتخابی α_2 (مانند کلونیدین، متیل‌دوپا) با فعال کردن گیرنده‌های α_2 در CNS، برون‌داد سمپاتیکی را کاهش می‌دهند. این داروها از راه خوراکی تجویز و به آسانی به CNS وارد می‌شوند. متیل‌دوپا یک پیش‌دارو است که در مغز به متیل‌نوراپی‌نفرین تبدیل می‌شود. کلونیدین و متیل‌دوپا با کاهش برون‌ده قلبی، کاهش مقاومت عروقی یا هر دو، فشارخون را کاهش می‌دهند. پاسخ جبرانی اصلی، احتباس نمک است. قطع ناگهانی کلونیدین به فشارخون بالای واجهشی می‌انجامد که ممکن است بسیار شدید باشد. این عارضه را می‌توان با تجویز مجدد کلونیدین یا استفاده از یک مهارکننده آلفا (مانند فنتولامین) مهار کرد. گاه متیل‌دوپا سمیت خونی با واسطه ایمنی ایجاد می‌کند؛ این عارضه را می‌توان به کمک تست کومبس تشخیص داد (در برخی بیماران، تا کم‌خونی همولیتیک پیشرفت می‌کند). هر دو دارو (بویژه متیل‌دوپا) ممکن است خواب‌آلودگی ایجاد کنند که در متیل‌دوپا با دوزهای درمانی شایع‌تر است. مطالعات اولیه نشان می‌دهد که متیل‌دوپا از عملکرد کلیه محافظت می‌کند و در حاملگی ایمن است. گاهی داروی ارجح در حاملگی است.

پ) داروهای مسدودکننده عقده

مسدودکننده‌های نیکوتینی که بر عقده‌ها اثر می‌کنند، بسیار مؤثر هستند، لیکن به دلیل عوارض جانبی شدید، امروزه منسوخ شده‌اند. **هگزامتونیوم^۲ و تریمتافان^۳** داروهای بسیار قوی کاهنده فشارخون هستند.

ت) مسدودکننده‌های پایانه عصبی سمپاتیکی پس‌عقدی

داروهایی که ذخایر نوراپی‌نفرین را در پایانه‌های عصبی آدرنژیک تخلیه می‌کنند (مانند وزرپین) یا این ذخایر را تخلیه کرده و آزادسازی آن‌ها را مسدود می‌کنند (مانند **گوانتیدین، گوانادریل**)، فشارخون را کاهش می‌دهند. پاسخ جبرانی اصلی، احتباس نمک و آب است. در دوزهای بالا، این داروها بسیار مؤثر هستند، ولی عوارض جانبی متعددی دارد و استفاده از آنها برای درمان افزایش فشارخون

فشارخون را پایین می‌آورند. مهم‌ترین دیورتیک‌ها در درمان فشارخون بالا عبارتند از: **تiazیدها** (مانند کلرتالیدون، هیدروکلروتیازید) و **دیورتیک‌های قوس هنله** (مانند فوروزماید). تیازیدها ممکن است در درمان افزایش خفیف یا متوسط فشارخون کافی باشند، اما دیورتیک‌های قوس در افزایش شدید یا بدخیم فشارخون به کار می‌روند. پاسخ‌های جبرانی به اثر کاهنده فشارخون این داروها، ناچیز است (جدول ۱-۱۱). هرگاه تیازیدها تجویز شوند، حداکثر تأثیر ضدفشارخون اغلب با دوز کمتر از دوز لازم برای حداکثر اثر دیورتیک حاصل می‌شود.

حفظ مهارت ۱: تولید داروهای ضد فشارخون جدید**(فصل ۵ را ببینید)**

یک داروی جدید برای درمان افزایش فشارخون در دست تولید است. تولیدکننده این دارو باید چه نوع داروهایی فراهم کند تا قادر به انجام کارآزمایی بالینی باشد؟ چه داروهایی برای عرضه دارو به بازار مورد نیاز خواهد بود؟ پاسخ در پایان فصل آمده است.

داروهای فلج‌کننده سمپاتیک

این داروها کنترل سمپاتیک بر عملکرد قلبی - عروقی را مختل می‌کنند. در نتیجه، یک یا چند مورد زیر کاهش می‌یابد: تون وریدی، ضربان قلب، نیروی انقباضی قلب، برون‌ده قلبی، و مقاومت تام محیطی (شکل ۴-۶). پاسخ‌های جبرانی و عوارض جانبی در مورد برخی از این داروها شدید است (جدول ۱-۱۱). این داروها براساس محل اثر آناتومیک طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۲-۱۱).

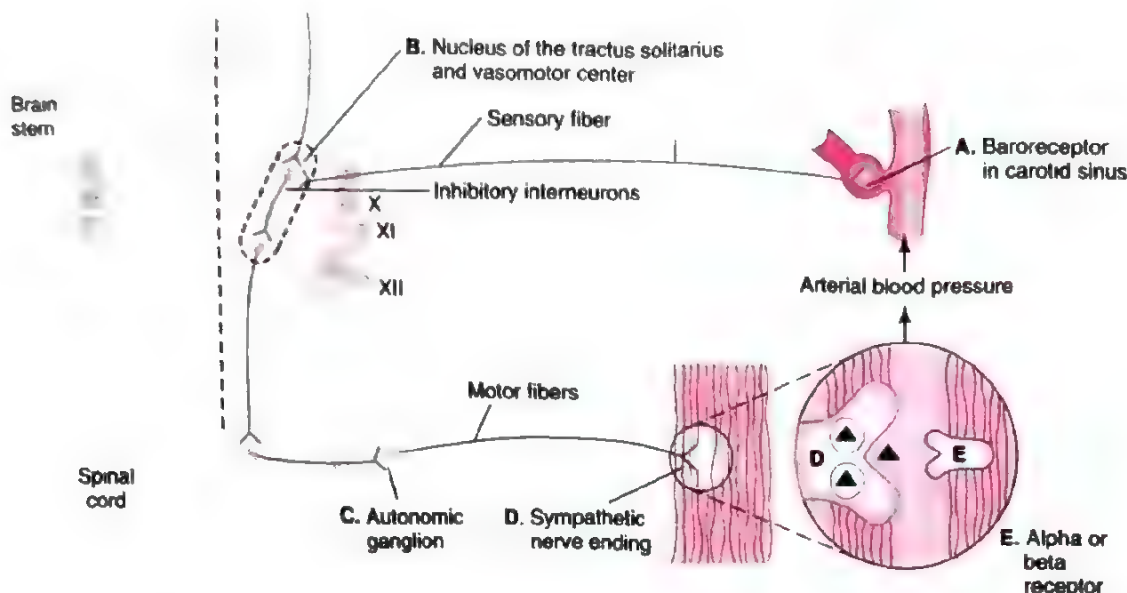
الف) داروهای حساس‌کننده گیرنده‌های فشار

چند محصول طبیعی مثل آلکالوئیدهای وراتروم^۱ حساسیت اعصاب حسی گیرنده فشار را افزایش و برون‌داد سامانه عصبی خودمختار سمپاتیک (SANS) را کاهش می‌دهند در حالی که تخلیه عصبی واگ به قلب را افزایش می‌دهند. این مواد سمی بوده و هیچ دارویی که در این مکان اثربخش بوده و کاربرد بالینی داشته باشد وجود ندارد.

1- veratrum

2- hexamethonium

3- trimethaphan



شکل ۱۱-۲. قوس رفلکس گیرنده‌های فشار و محل‌های اثر داروهای فلج‌کننده سمپاتیک. حروف (A-E) نشانگر محل‌های اثر بالقوه هر گروه از این داروهاست. هیچ داروی مؤثر روی گیرنده‌های فشار (محل A) که کاربرد بالینی داشته باشد وجود ندارد ولی داروهای مؤثر روی هر یک از جایگاه‌های دیگر موجود می‌باشند.

منسوخ شده است.

استفاده می‌شوند (فصل ۳۰).

مهارکننده‌های MAO در گذشته برای درمان

فشارخون بالا تجویز می‌شدند. این داروها اکتوپامین (یک ناقل عصبی کاذب) را در پایانه‌های عصبی سمپاتیکی پس‌عقدی می‌سازند و فشارخون را پایین می‌آورند. اکتوپامین به همراه مقدار افزایش یافته‌ای از نوراپی‌نفرین در وزیکول ناقل ذخیره می‌شود. تکانه‌های سامانه عصبی خودمختار سمپاتیک (SANS)، این ناقل کاذب ضعیف را به همراه نوراپی‌نفرین آزاد می‌کنند و لذا باعث افزایش کمتر از طبیعی مقاومت عروقی می‌شوند. با این حال، دوز بالای مقلدهای سمپاتیکی غیرمستقیم (مانند تیرامین موجود در غذاهای تخمیرشده) می‌تواند مقدار زیادی نوراپی‌نفرین ذخیره شده را آزاد کند (همراه با اکتوپامین) و در نتیجه، بحران فشارخون روی دهد. به یاد بیاورید که تیرامین در حالت عادی به علت متابولیسم شدن توسط MAO فراهمی‌زیستی بسیار پایینی دارد. در حضور مهارکننده‌های MAO فراهمی‌زیستی آن بسیار بیشتر می‌شود. با توجه به این خطر و در دسترس بودن داروهای بهتر، امروزه مهارکننده‌های MAO در درمان فشارخون بالا به کار نمی‌روند (این داروها هنوز هم گاهی در برخی از بیماران مبتلا به افسردگی شدید

ث) مسدودکننده‌های گیرنده آدرنرژیک

مسدودکننده‌های انتخابی α_1 (مانند پرازوسین، دوکسازوسین، ترازوسین) داروهای ضد فشارخون متوسط‌الثری هستند. مسدودکننده‌های آلفا مقاومت عروقی و بازگشت وریدی را کاهش می‌دهند. مسدودکننده‌های غیرانتخابی آلفا (فتتولامین، فنوکسی‌بنزامین) در درمان درازمدت فشارخون بالا نقشی ندارند، زیرا پاسخ‌های جبرانی شدید (به ویژه تائیکاردی) روی می‌دهد. مسدودکننده‌های انتخابی α_1 ، برخلاف مسدودکننده‌های غیرانتخابی آلفا و داروهای فلج‌کننده پایانه عصبی پس‌عقدی سمپاتیک، عوارض جانبی شدیدی ندارند. با این حال، این داروها به ویژه در چند روز اول باعث افت فشارخون وضعیتی می‌شوند. از سوی دیگر، این داروها عضله صاف پروستات را شل می‌کنند که در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات مفید است.

مسدودکننده‌های بتا به طور گسترده در درمان فشارخون بالا به کار می‌روند. پروپرانولول سر دسته آنها، و آتنولول، متوپرولول، و کارودیلول جزو رایج‌ترین داروهای مورد مصرف می‌باشند. مسدودکننده‌های بتا در ابتدا برون‌ده قلبی

جدول ۲-۱۱. سازوکار اثر داروهای گشادکننده عروق.

سازوکار شل کردن عضله	مثال	صاف
کاهش ورود کلسیم به درون سلول از راه کانال‌های نوع L	وراپامیل، دیلتیازم، قلب \leq عروق	
رهایسازی اکسید نیتریک از دارو یا اندوتلیوم	نیتروپروساید، هیدرالازین	
هیپرپلاریزاسیون عضله صاف عروق از طریق بازکردن کانال‌های پتاسیم	سولفات مینوکسیدیل، ديازوکساید	
فعال‌سازی گیرنده‌های دوپامینی D ₁	فنول‌دوپام (fenoldopam)	

ب) هیدرالازین و مینوکسیدیل

این داروهای قدیمی گشادکننده عروق، بر شریانچه‌ها بیش از وریدها اثر می‌گذارند. این داروها از راه خوراکی تجویز می‌شوند و برای درمان درازمدت مناسب هستند. هیدرالازین ظاهراً از طریق آزادسازی اکسید نیتریک از سلول‌های اندوتلیوم عمل می‌کند. هیدرالازین سبب پاسخ هومئوستاتیک بارورسپتوری شدید می‌شود و باید با دیگر داروها که معمولاً دیورتیک‌ها و بتابلاکر هستند ترکیب شود. با این حال به علت سمیت آن به ندرت در دوزهای بالا به کار می‌رود (جدول خلاصه دارو). لوپوس اریتماتو ناشی از هیدرالازین بعد از قطع دارو برگشت‌پذیر است و در دوزهای کمتر از ۲۰۰ mg/d، لوپوس کمتر شایع است.

مینوکسیدیل داروی بسیار مؤثری است و لذا برای افزایش شدید فشارخون نگه داشته می‌شود. مینوکسیدیل یک پیش‌دارو است؛ متابولیت آن، مینوکسیدیل سولفات، یک بازکننده کانال‌های پتاسیم است که عضله صاف عروق را هیپرپلاریزه و شل می‌کند. پاسخ‌های جبرانی به مینوکسیدیل (شکل ۱-۱۱) به تجویز همزمان داروهای مدر و مسدودکننده‌های بتا نیاز دارند. به علت قابلیت ایجاد

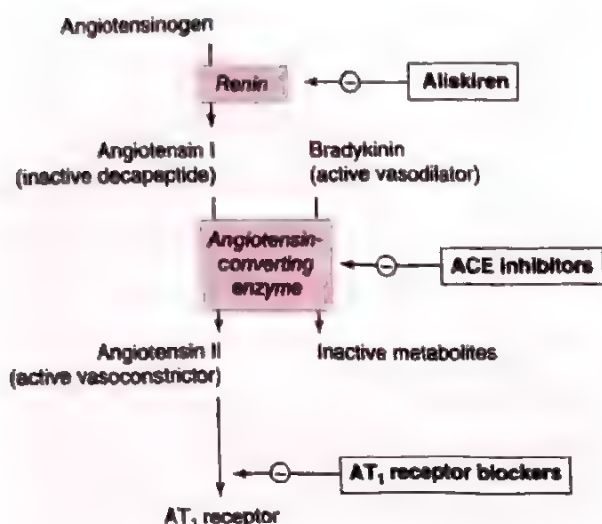
را کاهش می‌دهند، اما پس از چند روز، تأثیر آنها ممکن است شامل کاهش مقاومت عروقی نیز به عنوان اثر همراه باشد. تأثیر اخیر ممکن است ناشی از کاهش سطح آنژیوتانسین باشد (این داروها آزادسازی رنین از کلیه‌ها را کاهش می‌دهند). **نیبولول**^۱ یک مسدودکننده جدید بتا می‌باشد که تا حدودی اثر مستقیم گشادکنندگی عروق ناشی از رها شدن اکسید نیتریک دارد. اثرات بالقوه سوء این داروها در جدول خلاصه دارویی در انتهای این فصل، فهرست شده‌اند. چنان که در فصل ۱۰ متذکر شدیم مهارکننده‌های انتخابی β_1 با اثرات کمتر روی CNS، ممکن است نسبت به داروهای غیرانتخابی و محلول‌تر در چربی مزیت‌هایی داشته باشند.

گشادکننده‌های عروق

داروهایی که با تأثیر مستقیم بر سلول‌های عضله صاف از طریق مکانیسم‌های غیراتونوم، عروق خونی را متسع می‌کنند، در درمان برخی بیماران مبتلا به فشارخون بالا مفید هستند. این داروها با چهار مکانیسم اصلی اثر می‌کنند: آزادسازی اکسید نیتریک، بازکردن کانال‌های پتاسیم (که به هیپرپلاریزاسیون سلول می‌انجامد)، و فعال‌ساختن گیرنده‌های دوپامینی D₁ (جدول ۲-۱۱). پاسخ‌های جبرانی در جدول ۱-۱۱ لیست شده‌اند.

الف) مسدودکننده‌های کانال کلسیم

این داروها (مانند نیفیدپین، وراپامیل، دیلتیازم) گشادکننده‌های عروقی مؤثری هستند، از آنجایی که اثربخشی متوسط دارند و از راه خوراکی فعال هستند، برای درمان درازمدت فشارخون بالا با هر شدتی مناسب هستند. وراپامیل و دیلتیازم در اکثر بیماران، برون‌ده قلبی را نیز کاهش می‌دهند. نیفیدپین، سر دسته داروهای **دی‌هیدروپیریدینی** مسدودکننده کانال کلسیم می‌باشد و چندین آنالوگ دی‌هیدروپیریدین نیفیدپین، (از جمله **املودیپین**، **فلودیپین**، **ایزراپیدین** و غیره) در دسترس هستند. مسدودکننده‌های کانال کلسیم، به دلیل اینکه خوب تحمل می‌شوند و به دلیل ایجاد پاسخ‌های جبرانی کمتر، بیشتر از هیدرالازین و مینوکسیدیل استفاده می‌شوند. این داروها در فصل ۱۲ با جزئیات بیشتری بحث شده‌اند.



شکل ۳-۱۱. اثرات آلیسکیرین^۱، مهارکننده‌های ACE و مسدودکننده‌های گیرنده AT₁. رنین، آنژیوتانسین را به آنژیوتانسین I تبدیل می‌کند. مسدودشدن رنین توسط آلیسکیرین باعث مسدودشدن توالی در آغاز آن می‌گردد. ACE با تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II، آن را فعال می‌کند؛ همچنین برادی‌کینین را غیرفعال می‌کند که این ماده متسع‌کننده عروق، در شرایط طبیعی با غلظت بسیار کم وجود دارد. لذا مسدود ساختن این آنزیم، غلظت یک منقبض‌کننده عروق را کاهش و غلظت یک متسع‌کننده عروق را افزایش می‌دهد. آنتاگونیست‌های گیرنده AT₁ بر سطح برادی‌کینین اثر ندارند و لذا احتمال بروز سرفه در پی مصرف این داروها کمتر است.

در بارداری و پاسخ‌های جبرانی ناچیزی ایجاد می‌کنند (جدول ۱-۱۱). این داروها در نارسایی قلب، دیابت، و افزایش فشار خون مفید هستند. عوارض جانبی مهارکننده‌های ACE عبارتند از: سرفه (تا ۳۰٪ موارد)، هایپرکالمی، آسیب کلیوی در برخی از افراد دارای سابقه بیماری عروقی کلیه (هر چند در کلیه دیابتی، نقش محافظتی دارند) آنها باعث آسیب کلیوی مازور در جنین می‌شوند و در دوران بارداری، منع مصرف مطلق دارند. گروه دوم آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین، مسدودکننده‌های گیرنده هستند که با داروهای خوراکی فعال لوزارتان^۲، والزارتان^۳، ایریزارتان^۴ کاندزارتان^۵ و دیگر

هیرسوتیسیم، این دارو به صورت موضعی برای درمان طاسی در دسترس می‌باشد.

پ) نیتروپروساید، دیازوکساید، و فنول‌دوپام
اینها داروهای گشادکننده عروق تزریقی هستند که در درمان فوریت‌های فشارخون به کار می‌روند. نیتروپروساید یک داروی کوتاه‌اثر (چند دقیقه) و حساس به نور می‌باشد که باید از راه تزریق وریدی مداوم تجویز شود. آزادسازی اکسید نیتریک (از خود مولکول) گوانیل سیکلاز را تحریک می‌کند و غلظت cGMP را در عضله صاف افزایش می‌دهد.

دیازوکساید یک مشتق تiazیدی است اما فاقد قابلیت ادرارآوری (دیورتیک) می‌باشد. این دارو به شکل دوزهای یکجای وریدی یا انفوزیون تجویز می‌شود و مدت اثر آن چند ساعت است. دیازوکساید کانال‌های پتاسیم را باز می‌کند و در نتیجه، سلول‌های عضله صاف هیپرپلاریزه و شل می‌شوند. دیازوکساید آزادسازی انسولین را نیز کاهش می‌دهد و در درمان هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای مولد انسولین به کار می‌رود.

فنولدوپام با فعال کردن گیرنده دوپامینی D₁، شریانچه‌ها را به سرعت و به میزان قابل توجهی متسع می‌کند. این دارو از راه انفوزیون وریدی تجویز می‌شود. مدت اثر آن کوتاه (۱۰ دقیقه) است و همانند نیتروپروساید و دیازوکساید در فوریت‌های فشار خون به کار می‌رود.

آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین و یک مهارکننده رنین

دو گروه اصلی آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین عبارتند از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARB). مهارکننده‌های ACE (مانند کاپتوپریل) آنزیم مبدل آنژیوتانسین (کینیناز II، پپتیدیل دی‌پپتیداز) را مهار می‌کنند. در نتیجه، سطح خونی آنژیوتانسین II و آلدوسترون کاهش، و مواد درون‌زاد متسع‌کننده عروق از خانواده کینین (برادی‌کینین) افزایش می‌یابد (شکل ۳-۱۱). مهارکننده‌های ACE هنگامی که در دوزهای متعارف تجویز شوند با عوارض ناخواسته جدی اندکی همراه هستند (به جز

1- Aliskiren

2- losartan

3- valsartan

4- irbesartan

5- candesartan

می‌شوند؛ داروی دیگری که به رژیم قبلی افزوده می‌شود، از یک گروه متفاوت می‌باشد تا این‌که فشارخون به حد مطلوب برسد. معمولاً این مراحل عبارتند از: (۱) تغییر شیوه زندگی (از جمله محدودیت مصرف نمک و کاهش وزن)، (۲) دیورتیک‌ها (تiazید)، (۳) داروهای فلج‌کننده سمپاتیک (مسدودکننده β)، (۴) مهارکننده‌های ACE، و (۵) گشادکننده‌های عروق. اولین دارویی که به عنوان گشادکننده عروق انتخاب می‌شود معمولاً یک مسدودکننده کانال کلسیم است. باید بدانیم که داروهای گروه ۲ و ۳ می‌توانند پاسخ‌های جبرانی به دیگر داروها را مهار کنند (مثلاً پروپرانولول تاکیکاردی ناشی از هیدرالازین را کاهش می‌دهد). در نتیجه، تجویز منطقی چند دارو، علاوه بر کاهش عوارض، اثرات درمانی فزاینده نیز ایجاد می‌کند.

حفظ مهارت ۲: پاسخهای جبرانی به داروهای ضد فشار خون (فصل ۶ را ببینید)

اگر روز متوسط هیدرالازین به مدت پنج هفته تجویز شود، پاسخ‌های جبرانی قلبی و کلیوی مشاهده خواهد شد. چه مکانیسم‌ها و سافت‌های در این پاسخ‌ها دلیل هستند؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ب) درمان تک‌دارویی

مطالعات مختلف نشان داده که بسیاری از بیماران به تجویز یک دارو (مانند مهارکننده ACE، مهارکننده کانال کلسیم، یا یک مسدودکننده ترکیبی α و β) به خوبی جواب می‌دهند. در افراد مبتلا به افزایش خفیف تا متوسط فشارخون، این رویکرد مناسب‌تر از شیوه چندمرحله‌ای است، زیرا ساده‌تر می‌باشد، همکاری بیمار را افزایش می‌دهد، و - اگر از داروهای جدید استفاده شود - احتمال بروز عوارض کمتر است.

پ) سن و نژاد

افراد مسن در اکثر نژادها، به دیورتیک‌ها و مسدودکننده‌های بتا، بهتر از مهارکننده‌های ACE جواب می‌دهند. آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار در تمام گروه‌های سنی، به

ARBها مشخص می‌شوند و به طور رقابتی، آنژیوتانسین II را در محل گیرنده AT₁ مهار می‌کنند. ARB به اندازه مهارکننده‌های ACE در پایین آوردن فشارخون مؤثر هستند و مزیت آنها، بروز بسیار پایین‌تر سرفه می‌باشد اگرچه آنها سبب هایپرکالمی می‌شوند. با این حال، این داروها (همانند مهارکننده‌های ACE) اثر نامطلوبی بر کلیه جنین دارند و لذا در دوران بارداری نباید تجویز شوند.

جدیدترین داروی ضد فشار خون، آلیسکیرن^۱ است که مهارکننده عمل رنین بر سوبسترای آن، یعنی آنژیوتانسینوژن می‌باشد (شکل ۳-۱۱). به این ترتیب، این دارو باعث کاهش تولید آنژیوتانسین I و در نتیجه آنژیوتانسین II می‌شود. عوارض آن شامل سردرد و اسهال است. به نظر نمی‌رسد این دارو موجب سرفه شود ولی هنوز معلوم نیست که سایر عوارض آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین را دارد یا نه. این دارو در حیوانات عارضه‌ای روی توالد نداشته است اما به علت سمیت مهارکننده‌های ACE و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، استفاده از آن در بارداری ممنوع تلقی می‌گردد. آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین و مهارکننده‌های رنین، سطح آلدوسترون را کاهش می‌دهند (آنژیوتانسین II یک محرک مهم برای آزادسازی آلدوسترون است) و احتباس پتاسیم روی می‌دهد. تجمع پتاسیم ممکن است شدید باشد، بویژه در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی، افرادی که رژیم غذایی غنی از پتاسیم مصرف می‌کنند، یا افرادی که هم‌زمان سایر داروهای افزایش‌دهنده سطح پتاسیم سرم (مانند دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم) مصرف می‌کنند. در چنین مواردی، غلظت پتاسیم ممکن است به حد سمی برسد.

کاربردهای بالینی داروهای ضد فشار خون

الف) درمان گام به گام (چنددارویی)

درمان فشارخون بالا پیچیده است زیرا این بیماری (به جز در مراحل پیشرفته) بدون علامت است و داروها پرهزینه هستند و گاهی باعث ایجاد پاسخ‌های جبرانی عمده شده و عوارض جانبی شدیدی دارند. با این حال، عوارض کلی و پاسخ‌های جبرانی را می‌توان با استفاده از دوز پایین چند دارو در بیمار با پرفشاری خون متوسط یا شدید به حداقل رساند. به طور معمول، داروها با یک شیوه گام‌به‌گام به رژیم درمانی افزوده

(ب) خروج کلسیم از عضله اسکلتی را کاهش می‌دهد.

(ج) غلظت خونی رنین را کاهش می‌دهد.

(د) ورود کلسیم به درون عضله صاف را کاهش می‌دهد.

(ه) ورود کلسیم به درون ادرار را کاهش می‌دهد.

۴. یک مرد ۷۳ ساله با سابقه تغییر اخیر در درمان فشار خون متوسط تا شدیدش به علت افتادن در منزل به اورژانس آورده شده است کدامیک از گروه‌های دارویی زیر احتمالاً ایجاد افت فشار وضعیتی کرده و بنابراین خطر افتادن را افزایش داده است؟

(الف) مهارکننده‌ی ACE

(ب) مهارکننده انتخابی گیرنده α_1

(ج) متسع‌کننده‌های شریانچه‌ای

(د) بلوک‌کننده‌های گیرنده‌ی انتخابی β_1

(ه) بتابلاکرهای غیرانتخابی

۵. تعداد قابل توجهی از بیمارانی که روی درمان با مهارکننده‌های ACE به منظور تداوم فشارخون بالا قرار می‌گیرند این دارو را تحمل نکرده و مجبور به تغییر گروه دارویی بیمار می‌شویم. شایع‌ترین تظاهر این عدم تحمل چیست؟

(الف) آنژیوادم

(ب) گلوکوم

(ج) سردرد

(د) سرفه مداوم

(ه) آریتمی بطنی

۶. کدام یک از موارد زیر، عارضه مهم ناخواسته‌ی داروی مطرح شده است؟

(الف) یبوست با وراپامیل

(ب) نارسایی قلبی با هیدرالازین

(ج) آنمی همولیتیک با آتنولول

(د) هایپوکالمی با آلیسکیرن

(ه) سندرم شبه لوپوس با هیدروکلروتیازید

۷. کدام جمله در رابطه با مقایسه پرازوسین و آتنولول صحیح است؟

(الف) هر دو سرعت ضربان قلب را کاهش می‌دهند.

(ب) هر دو برون‌ده قلب را افزایش می‌دهند.

(ج) هر دو ترشح رنین را افزایش می‌دهند.

(د) هر دو تخلیه سمپاتیکی CNS را افزایش می‌دهند.

دیورتیک‌ها و مسدودکننده‌های کانال کلسیم، بهتر از مهارکننده‌های ACE جواب می‌دهند. متابولیسم مسدودکننده‌های بتا در بین افراد مختلف تفاوت‌های قابل توجهی دارد.

ت) اورژانس فشارخون

این اختلال، (که قبلاً فشارخون بدخیم نامیده می‌شد) شکل تسریع یافته افزایش شدید فشارخون می‌باشد که با افزایش فشارخون و آسیب سریعاً پیشرونده عروق و اعضای انتهایی همراه است. این اختلال یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود و باید در بیمارستان مداوا شود. درمان باید با تجویز داروهای گشادکننده قوی عروق (نیتروپروساید، فنولدوپام یا دیازوکساید) به همراه دیورتیک‌ها (فوروزماید) و مسدودکننده‌های بتا، فشارخون را به سرعت (در عرض چند ساعت) به ۱۱۰-۱۶۰/۹۰-۱۴۰ میلی‌متر جیوه برساند و سپس با سرعت کمتری، فشارخون را پایین آورد.

سوالات

۱. یک خانم ۳۲ ساله مبتلا به فشارخون می‌خواهد باردار شود. پزشک به او می‌گوید که باید داروی ضد فشارخون وی تغییر یابد. کدام یک از داروهای زیر در بارداری منع مصرف مطلق دارد؟

(الف) آتنولول (ب) لوزارتان

(ج) متیل‌دوپا (د) نیفیدپین

(ه) پروپرانولول

۲. بیماری پس از مصرف بیش از حد یک دارو با تاکی‌کاردی شدید در بخش اورژانس پذیرش شده است. خانواده‌اش گزارش می‌کنند که وی به خاطر فشارخون دچار افسردگی بوده است. کدام یک از داروهای زیر به شکل وابسته به دوز ضربان قلب را افزایش می‌دهد؟

(الف) کاپتوپریل (ب) هیدروکلروتیازید

(ج) لوزارتان (د) مینوکسیدیل

(ه) وراپامیل

۳. کدام یک از موارد زیر، از ویژگی‌های نیفیدپین در درمان بیمار مبتلا به فشارخون اساسی می‌باشد؟

(الف) به طور رقابتی گیرنده آنژیوتانسین II را مسدود می‌کند.

پاسخ‌ها

۱. متیل‌دوپا اغلب در بیماران باردار تجویز می‌شود زیرا تاریخچه ایمنی خوبی دارد. مسدودکننده‌های α (گزینه 'د') و مسدودکننده‌های β (گزینه‌های 'الف' و 'ه') منع مصرف ندارند. از سوی دیگر، نشان داده شده که مهارکننده‌های ACE (گزینه 'ب') و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (گزینه ب) تراتوژن می‌باشند. پاسخ گزینه 'ب' می‌باشد.

۲. نه مهارکننده‌های ACE (گزینه 'الف')، نه ARB‌ها (گزینه ج) و نه داروهای مدر (گزینه 'ب') قادر به افزایش قابل توجه سرعت ضربان قلب نمی‌باشند. گرچه مسدودکننده‌های دی‌هیدروپیریدینی کانال کلسیم معمولاً سرعت ضربان قلب را به میزان قابل توجهی کاهش نمی‌دهند (و ممکن است آن را افزایش نیز بدهند)، اما وراپامیل (گزینه ه) و دیلتیازم گره سینوسی - دهلیزی را مهار کرده و به طور قابل پیش‌بینی سرعت ضربان قلب را کاهش می‌دهند. دیگر گشادکننده‌های مستقیم عروق (گزینه 'د') معمولاً سرعت ضربان قلب را افزایش می‌دهند و مینوکسیدیل (نوعی داروی متسع‌کننده عروق بسیار مؤثر) باعث تائیکاردی شدید می‌شود که باید با تجویز داروهای مسدودکننده گیرنده بتا کنترل گردد. پاسخ گزینه 'د' می‌باشد.

۳. نیفدپین یک بلوک‌کننده کانال کلسیمی نوع L است و فشار خون را با کاهش ورود کلسیم به درون عضله صاف عروقی کاهش می‌دهد. این دارو هیچ اثری بر آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) ندارد. خروج کلسیم از سلول‌های عضله اسکلتی ارتباطی با کانال کلسیمی نوع L ندارد. سطح رنین پلاسما ممکن است در نتیجه‌ی پاسخ جبرانی به کاهش فشار خون، افزایش یابد. بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی اثرات ناچیزی بر کلسیم ادرار دارند. پاسخ گزینه 'د' است.

۴. افت فشارخون وضعیتی ناشی از دارو معمولاً ناشی از تجمع خون در وریدها یا دیورز بیش از حد و حجم ناکافی خون است. تجمع خون در وریدها به صورت طبیعی با فعالیت گیرنده α در عضله صاف عروق مهار می‌شود. بنابراین افت فشار وضعیتی با بلوک‌کننده‌های α_1 ایجاد یا

ه) هر دو افت فشارخون وضعیتی ایجاد می‌کنند.

۸. یک بیمار مبتلا به پرفشاری خون و آنژین جهت درمان ارجاع شده است. متوپرولول و وراپامیل در میان داروها دیده می‌شوند. هر دو متوپرولول و وراپامیل با کدامیک از موارد زیر همراه هستند؟

الف) اسهال

ب) هایپوگلاسمی

ج) افزایش فاصله PR

د) تاکی‌کاردی

ه) تیروتوکسیکوز

۹. یک مرد ۴۵ ساله با کندی فعالیت ذهنی به بخش فوریت‌ها آورده می‌شود. فشار خون وی ۲۲۰/۱۶۰ بود و دچار خونریزی شبکیه شده بود. کدام یک از داروهای زیر در اورژانس‌های فشارخون به کار می‌رود، کوتاه‌اثر است، روی گیرنده مزدوج با پروتئین G اثر می‌کند، و باید از راه تزریق مداوم وریدی تجویز شود؟

الف) آلیسکیرن

ب) کاپتوپریل

ج) فنول‌دوپام

د) هیدرالاژین

ه) لوزارتان

و) متوپرولول

ز) نیتروپروساید

ح) پرازوسین

ط) پروپرانولول

۱۰. کدام یک از داروهای زیر، بسیار کوتاه‌اثر بوده و از طریق آزادساختن اکسید نیتریک عمل می‌کند؟

الف) آتنولول

ب) کاپتوپریل

ج) دیلتیازم

د) فنول‌دوپام

ه) هیدروکلروتیازید

و) لوزارتان

ز) مینوکسیدیل

ح) نیتروپروساید

ط) پرازوسین

به کلسیم در قلب مانند انقباض پذیری، ضربان قلب و هدایت دهلیزی بطنی همراه هستند. بنابراین ممکن است برادی کاردی و افزایش فاصله PR قابل انتظار باشد. دی هیدروپیریدینها اغلب کاهش عملکرد قلبی نمی دهند که احتمالاً به این علت است که آنها باعث افزایش برون داد سمپاتیک در نتیجه اثرات غالب عروقی خود می شوند. پاسخ گزینه 'ج' است.

۹. فنول دوپام، نیتروپرووساید، و پروپرانولول در این فهرست داروهایی هستند که در فوریت های فشارخون بالا مورد استفاده قرار می گیرند. تنها فنول دوپام و نیتروپرووساید به صورت تزریق مداوم وریدی استفاده می شوند. نیتروپرووساید اکسید نیتریک آزاد می کند که روی گوانیل سیکلاز داخل سلولی اثر می کند. پاسخ گزینه 'ج' می باشد. ۱۰. دو دارو در این فهرست که از طریق سازوکار اکسید نیتریک عمل می کنند هیدرالازین و نیتروپرووساید می باشند (به جدول ۲-۱۱ مراجعه کنید). با این وجود مدت اثر هیدرالازین چندین ساعت است در حالی که نیتروپرووساید به مدت چند ثانیه تا چند دقیقه اثر می کند و باید از طریق تزریق وریدی مداوم تجویز شود. پاسخ گزینه 'ح' می باشد.

پاسخ حفظ مهارت ۱: تولید داروهای ضد فشارخون جدید (فصل ۵ را ببینید)

FDA قبل از اینکه اجازه آغاز کارآزمایی های بالینی را صادر کند نیازمند طیف وسیعی از داده های آزمایشات حیوانی است که توسط تولیدکننده در به کارگیری یک داروی تحقیقاتی پریر (IND) گردآوری می شود. این داده ها باید نشان دهند که دارو دارای اثر مورد انتظار روی فشارخون حیوانات بوده و سمیت قابل قبولی حداقل در ۲ گونه حیوانی دارا می باشد. کاربرد یک داروی پریر (NDA) باید تقاضا شده و قبل از ارائه به بازار مورد تأیید قرار گیرد. کاربرد دارو معمولاً نیازمند داده های فارماکوکینتیک از داوطلبان (مرحله ۱)، کارآزمایی ایمنی در گروه کوچکی از بیماران تحت نظارت دقیق (مرحله ۲)، و کارایی و ایمنی در گروه بزرگتری از بیماران است که تحت شرایط استفاده حقیقی از دارو واقع هستند (مرحله ۳).

تشدید می شود مثلاً پرازوسین. پاسخ 'ب' است.

۵. سرفه مزمن و غیرقابل تحمل یک عارضه مهم کاپتوپریل و سایر مهارکننده های ACE است؛ این عارضه ممکن است با آسیب رین کاهش یابد یا رخ ندهد. این داروها در بسیاری از بیماران دیابتی دچار افزایش فشار خون تجویز می شوند، زیرا فایده این داروها در کاهش آسیب کلیوی ناشی از دیابت اثبات شده است. مهارکننده های ACE باعث ایجاد گلوکوم نمی شوند آنژیوادم به شایعی سرفه نیست و سردرد و آریتمی نادر هستند پاسخ 'د' است.

۶. هیدرالازین (گزینه 'ب') گاهی در درمان نارسایی قلب استفاده می شود. مسدودکننده های β (گزینه 'ج') برخلاف متیل دوپا با ناهنجاری های خونی همراه نمی باشند. دیورتیک های تیازیدی (گزینه 'ه') اغلب سبب هایپرگلیسمی خفیف، هایپراوریسمی و افزایش چربی خون خفیف می شوند اما لوپوس ایجاد نمی کنند. هیدرالازین با سندرم شبه لوپوس همراه است. آلپسکیرن (گزینه 'د') و دیگر مهارکننده های سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون ممکن است هایپرکالمی بدهند نه هایپوکالمی. وراپامیل (گزینه 'الف') اغلب بیوست ایجاد می کند که احتمالاً به علت بلوک کانال های کلسیمی نوع L در کولون است. پاسخ 'الف' است.

۷. آتنولول (و نه پرازوسین) ممکن است ضربان قلب را کاهش دهد (گزینه 'الف'). پرازوسین (و نه آتنولول) ممکن است برون ده قلبی را افزایش دهد، یک پاسخ جبرانی (گزینه 'ب'). پرازوسین ممکن است برون ده رنین را افزایش دهد (یک پاسخ جبرانی) اما مسدودکننده های β آزادشدن رنین توسط کلیه را مهار می کنند (گزینه 'ج'). با کاهش فشارخون، هر دو دارو ممکن است برون داد سمپاتیک مرکزی را افزایش دهند (یک پاسخ جبرانی). مسدودکننده های β باعث افت فشارخون وضعیتی نمی شوند. پاسخ گزینه 'د' می باشد.

۸. نه بتابلاکرها و نه کلسیم بلاکرها اسهال ایجاد نمی کنند. افت قند خون اثر شایعی از داروهای ضد پرفشاری خون نمی باشد. اختلالات تیروئید با هیچ یک از گروه های دارویی همراه نیست. با این حال، کلسیم بلاکرها، به ویژه وراپامیل و دیلتیازم و بتابلاکرها با افت، روندهای وابسته

پاسخ چند مهارت ۲: پاسخهای جبرانی به داروهای**ضد فشار خون (فصل ۶ را ببینید)**

پاسخهای جبرانی به هیدرالازین عبارتند از: تاکیکاردی و
احتباس آب و نمک، گیرنده‌های فشار و محور رنین -

آنژیوتانسین - آلدوسترون در ایجاد این پاسخها دخیل
هستند (شکل ۴-۶ و ۱۱-۱). بازوی مؤثر دستگاه سمپاتیک،
برون‌داد از مرکز وازوموتور می‌باشد که به قلب و عروق
می‌رسد (شکل ۱۱-۲). شما باید از حفظ قادر به ترسیم این
نمودارها باشید.

اجزای یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- چهار گروه اصلی داروهای ضد فشارخون را نام ببرید و مثال‌هایی از داروهای هر گروه ارائه دهید (مهارت‌کننده‌های رنین یک گروه مستقل اصلی محسوب نمی‌شوند؛ آیا می‌توانید دارویی را که با این ساز و کار اثر می‌کند نام ببرید؟).
- پاسخهای جبرانی به هر یک از این گروه‌های اصلی را شرح دهید.
- محل‌های اصلی اثر داروهای فلج‌کننده سمپاتیک دارای کاربرد بالینی و نمونه‌هایی از داروهایی را که بر این محل‌ها اثر می‌کنند، نام ببرید.
- چهار مکانیسم اثر داروهای گشادکننده عروق را توضیح دهید.
- مهم‌ترین داروهای ضد فشارخون گشادکننده عروق را نام ببرید و اثرات آنها را توضیح دهید.
- تفاوت‌های بین دو نوع آنتاگونیست آنژیوتانسین را بیان کنید.
- عوارض اصلی داروهای ضد فشارخون نمونه را شرح دهید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای مورد استفاده در درمان فشارخون بالا

نیزه گروه	ساز دارو	کاربرد خاص	اثرات جانبی	سیتها: تناوبات
مدرها (به فصل ۱۵ نیز مراجعه کنید)				
هیدروکلروتیازید، کلرتالیدون	ناقل Na/Cl در توپول پیچیده دور را مسدود می کند	فشارخون بالا، ادم خفیف	خوراکی مدت اثر: ۸ تا ۱۲ ساعت	هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی، هیپرلیپیدمی
فوروزماید	ناقل Na/K/2Cl در بازوی ضخیم صعودی قوس هنله را مسدود می کند	فشارخون بالا، نارسایی قلب، ادم، هیپرکلسمی	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۲ تا ۳ ساعت	هیپوکالمی، کمبود حجم، سمیت گوش

فلج کننده های سمپاتیک با اثر مرکزی کلونیدین

آگونیست گیرنده های α_2 در CNS باعث کاهش برون داد SANS می شود	فشارخون بالا	خوراکی و وصله پوستی مدت اثر خوراکی: ۲ تا ۳ روز؛ مدت اثر وصله پوستی: ۱ هفته	خواب آلودگی، خطر افزایش واجهشی شدید فشارخون در صورت قطع ناگهانی دارو
متیل دوپا پیش دارویی که در CNS به متیل نوراپی نفرین تبدیل می شود، اثرات آن شبیه کلونیدین می باشد	فشارخون بالا	خوراکی مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	خواب آلودگی، باعث ایجاد آنتی بادی های همولیتیک می گردد

مسدودکننده های عقده

هگزامتونیوم داروی منسوخ شده نمونه از مسدودکننده های گیرنده نیکوتینی استیل کولین در عقده ها؛ همه انتقال های عصبی در مسیر اعصاب خود مختار را مسدود می کند	کاربرد بالینی ندارد	خوراکی، تزریقی	افت فشارخون وضعیتی شدید، یبوست، تاری دید، اختلال عملکرد جنسی
--	---------------------	----------------	---

تریمتافان: وریدی، مسدودکننده کوتاه اثر عقده که ندرتاً در فوریت های فشارخون بالا مصرف می شود، کاهش کنترل شده فشارخون
مکامیلا مین: مسدودکننده خوراکی عقده، مدت اثر چندین ساعت، کاربرد تحقیقاتی در ترک سیگار

مسدودکننده های عصب پس عقده ای

رزیرین پمپ وزیکولی (VMAT) را در اعصاب آدرنرژیک مسدود می کند	منسوخ شده در درمان فشارخون بالا؛ در بیماری هانتینگتون استفاده می شود	خوراکی مدت اثر: ۵ روز	خواب آلودگی، افسردگی روانی شدید (در دوزهای بالا)
---	---	--------------------------	--

گوانادول: برداشت مجدد نوراپی نفرین (NET) را مسدود و ذخایر آن را تخلیه می کند؛ خوراکی، مدت اثر طولانی؛ افت
فشارخون وضعیتی شدید (گوانتیدین، داروی مشابه آن، در ایالات متحده از بازار جمع شده
است)

جدول خلاصه دارویی: داروهای مورد استفاده در درمان فشارخون بالا (ادامه)

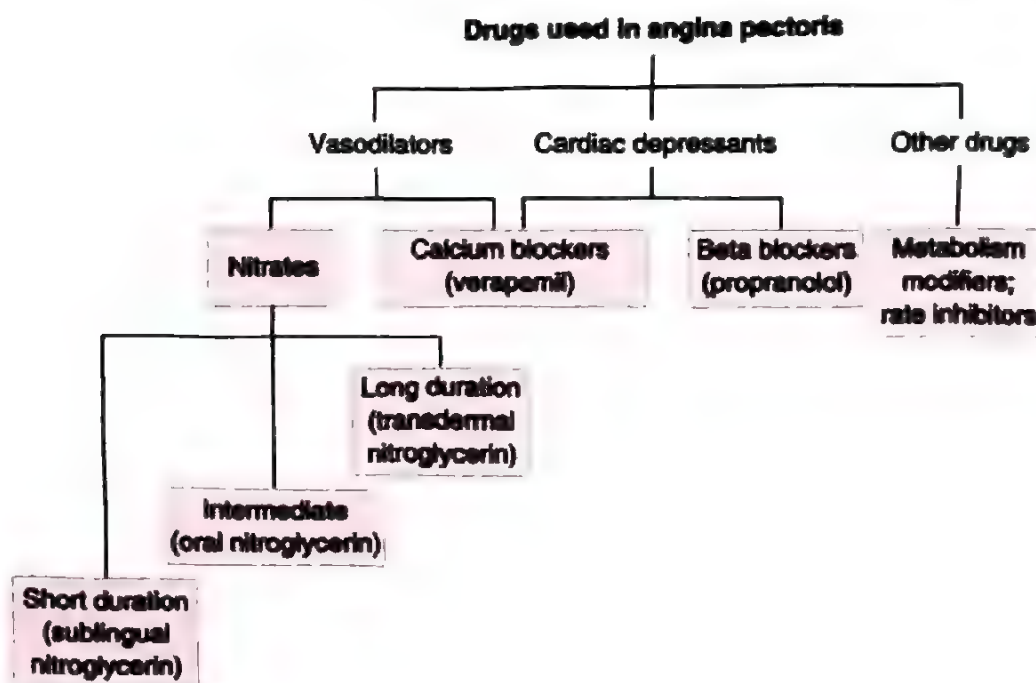
زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت‌ها، تداخلات
مسدودکننده‌های آلفا				
پرازوسین	مسدودکننده انتخابی α_1 ؛ مقاومت عروق محیطی را کاهش می‌دهد؛ تون عضلات صاف پروستات را کاهش می‌دهد.	افزایش فشارخون خفیف، هیپرپلازی خوش خیم پروستات	خوراکی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	افت وضعیتی فشارخون با اولین دوز
دوکسازوسین، ترازوسین؛ مشابه پرازوسین ولی با مدت اثر طولانی‌تر				
مسدودکننده‌های بتا				
پروپرانولول	داروی نمونه از مسدودکننده‌های غیرانتخابی β ؛ کاهش برون‌ده قلبی؛ احتمالاً کاهش ثانویه رها سازی رنین	درمان فشارخون؛ کاربردهای فراوان دیگر (فصل ۱۰ را بینید)	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت (اشکال آهسته‌رهش قابل دسترسی می‌باشند)	اسپاسم برونش در بیماران مبتلا به آسم؛ سرکوب شدید قلب، اختلال عملکرد جنسی، خواب‌آلودگی، اختلالات خواب
آتنولول، متوپرولول؛ شبیه پراپرانولول اما انتخابی برای β_1 ؛ عوارض جانبی کمتر لا بتالول، کارودیلول؛ انسداد توأم α و β خوراکی و تزریقی				
گشادکننده‌های عروق، خوراکی				
مسدودکننده‌های کانال کلسیم				
نیفدپین، سایر	سردسته دی‌هیدروپیریدینها کلسیم نوع II؛ اثرات متوسط عروقی توأم با اثرات شدید قلبی دارند	فشارخون بالا، آنژین	خوراکی، مدت اثر: ۶ تا ۲۴ ساعت	یبوست
وراپامیل، دیلتیازم خوراکی و وریدی؛ در آریتمی‌ها هم به کار می‌روند؛ اثرات سرکوب‌کنندگی قلبی‌شان بیشتر از دی‌هیدروپیریدینها است. وراپامیل ناقل گلیکوپروتئین P را بلوک می‌کند (فصل ۵).				
گشادکننده‌های عروق خوراکی قدیمی‌تر				
هیدرالازین	احتمالاً باعث رها سازی اکسید نیتریک (NO) توسط سلول‌های اندوتلیوم عروق می‌گردد؛ باعث گشادی شریانچه‌ها می‌گردد.	افزایش فشارخون بالا (در نارسایی قلبی همراه با ایزوسورباید دی‌نیترات استفاده می‌شود)	خوراکی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	تاکیکاردی، احتباس آب و نمک، سندرم شبیه لوپوس
مینوکسیدیل	پیش‌دارو، متابولیت سولفات آن کانال‌های پتاسیم را باز می‌کند و باعث هیپرپلازیاسیون عضله صاف شریانچه‌ها و اتساع عروق می‌گردد.	افزایش فشارخون شدید؛ طاسی تیپ مردانه	خوراکی، موضعی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	تاکیکاردی شدید، احتباس آب و نمک؛ هیرسوتیسم

جدول خلاصه دارویی: داروهای مورد استفاده در درمان فشارخون بالا (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت‌ها، تداخلات
گشادکننده‌های عروق، تزریقی				
نیتروپروساید	آزادشدن NO از مولکول دارو	فوریت‌های فشارخون بالا؛ عدم جبران در نارسایی قلب	فقط تزریقی مدت اثر: چند دقیقه؛ نیاز به تزریق مداوم وریدی دارد	افت شدید فشارخون؛ تزریق وریدی طولانی مدت ممکن است باعث سمیت با تیوسیانات و سیانید گردد
دiazوکساید	بازکننده کانال پتاسیم در عضلات صاف و سلول‌های ترشحی	فوریت‌های فشارخون بالا؛ هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای ترشح‌کننده انسولین	تزریقی برای فشارخون بالا، خوراکی برای انسولینوما	هیپرگلیسمی، ادم، افت شدید فشارخون
فنولدوپام	آگونیست D ₁ ؛ باعث گشادشدن شریانچه‌ها می‌گردد	فوریت‌های فشارخون بالا	فقط تزریقی، مدت اثر بسیار کوتاه	افت شدید فشارخون
آنتاگونیست رنین				
آلیسکرن	مهارکننده رنین؛ کاهش تولید آنژیوتانسین I	فشارخون بالا	خوراکی مدت اثر: ۱۲ ساعت	آزیوادم، اختلال کلیه
آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین				
مهارکننده‌های ACE				
کاپتوپریل	مهارکننده ACE؛ کاهش تولید آنژیوتانسین II	فشارخون بالا، بیماری کلیوی ناشی از دیابت، نارسایی قلب	خوراکی نیمه عمر: ۲/۲ ساعت اما دوزهای بالاتر تا ۱۲ ساعت اثربخشی دارند	سرفه، هیپرکالمی؛ تراتوژن
مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARB)				
لوزارتان	انسدادگیرنده‌های AT ₁	فشارخون بالا	خوراکی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	هیپرکالمی؛ تراتوژن
کاندزاتان، ایریزارتان، سایرین؛ همانند لوزارتان				

ACE، آنزیم مبدل آنژیوتانسین؛ ANS، سامانه عصبی خودمختار؛ CNS، سیستم اعصاب مرکزی؛ SANS، سامانه عصبی خودمختار سمپاتیک.

منظور از آنژین صدری، دردی با ماهیت فشارنده است که ناشی از ایسکمی قلبی بوده و معمولاً در پشت جناغ، اما گاه در گردن، شانه یا اپیگاستر احساس می‌شود. زنان نسبت به مردان در سنین بالاتری دچار آنژین می‌شوند و با احتمال کمتری درد کلاسیک پشت جناغ را بروز می‌دهند. داروهای مورد استفاده در آنژین دو مکانیسم اصلی دارند: کاهش تقاضا برای اکسیژن و افزایش اکسیژن‌رسانی به عضله قلب.



می‌شود که پایانه‌های درد را در میوکارد تحریک می‌کند. استراحت با کاهش کار میوکارد، معمولاً در عرض ۱۵ دقیقه، درد را به طور کامل برطرف می‌کند. آنژین آترواسکلروتیک در حدود ۹۰٪ از کل موارد آنژین را شامل می‌شود.

۲. آنژین ناشی از اسپاسم عروق — این نوع آنژین که آنژین در حال استراحت، آنژین واریانت یا آنژین پرینزمثال نیز نامیده می‌شود، کمتر از ۱۰٪ موارد آنژین را شامل می‌شود و در اثر اسپاسم برگشت‌پذیر شریان‌های کرونر،

پاتوفیزیولوژی آنژین

الف) انواع آنژین

۱. آنژین ناشی از آترواسکلروز — این نوع آنژین که آنژین کوششی یا آنژین کلاسیک نیز نامیده می‌شود، با پلاک‌های آترومی همراه است که انسداد نسبی یک یا چند شریان کرونر را ایجاد می‌کنند. هرگاه کار قلبی افزایش یابد (مثلاً در اثر ورزش)، انسداد شریان و تحویل ناکافی اکسیژن به تجمع متابولیت‌ها (مانند اسید لاکتیک) و تغییرات ایسکمیک منجر

واژه‌های کلیدی

آنژین کوششی، آنژین کلاسیک، آنژین ناشی از آترواسکلروز	آنژین صدری (درد سینه فشارنده همراه با احساس خفگی) در اثر فعالیت ایجاد می‌شود.
آنژین ناشی از اسپاسم عروق، آنژین واریانت، آنژین پرینژمتال	آنژینی که در اثر اسپاسم برگشت پذیر عروق کرونر، غالباً در استراحت روی می‌دهد.
گشادکننده عروق کرونر	یک نامگذاری قدیمی و اشتباه برای داروهایی که در آنژین تجویز می‌شوند؛ برخی از داروهای متسع‌کننده قوی عروق کرونر، بر آنژین اثر ندارند.
"بیماری دوشنبه"	یک بیماری شغلی در کارگرانی است که در درازمدت، با نیتراهای آلی در محل کار تماس دارند؛ مشخصه آن، سردرد، سرگیجه، و تاکی‌کاردی در روزهای دوشنبه (پس از ۲ روز تعطیلی) است.
تحمل به نیترات (تاکی‌فیلاکسی)	از بین رفتن اثر یک نیترات متسع‌کننده وریدها، در پی تجویز بیش از ۱۰ تا ۱۲ ساعت.
آنژین ناپایدار	افزایش سریع دفعات و شدت حملات آنژینی، به ویژه ظهور درد در هنگام استراحت؛ یک سندرم کرونری حاد بوده و ممکن است پیش‌درآمد انفارکتوس میوکارد قریب‌الوقوع باشد.
پیش‌بار	فشار پر شدن قلب که وابسته به تون وریدی و حجم خون می‌باشد؛ طول و میزان کشش سلولهای میوکارد را در پایان دیاستول تعیین می‌کند.
پس‌بار	مقاومت در برابر بیرون‌راندن حجم ضربه‌ای؛ به فشار خون شریانی و سفتی شریانی بستگی دارد.
کشش سلولهای میوکارد	پس‌بار کشش تارهای عضلانی حین سیستول را تعیین می‌کند.
حاصل ضرب دوگانه (Double Product)	نیروی اعمال شده توسط سلولهای میوکارد، به ویژه الیاف بطنی، در هر مقطعی از زمان؛ یک عامل مهم در تعیین اکسیژن مورد نیاز است.
بازسازی عروق میوکارد	حاصل ضرب سرعت ضربان قلب در فشار خون سیستولیک که برای تخمین کار قلبی استفاده می‌شود.
	مداخله مکانیکی برای بهبود اکسیژن‌رسانی به میوکارد (با آنژیوپلاستی یا بای‌پس).

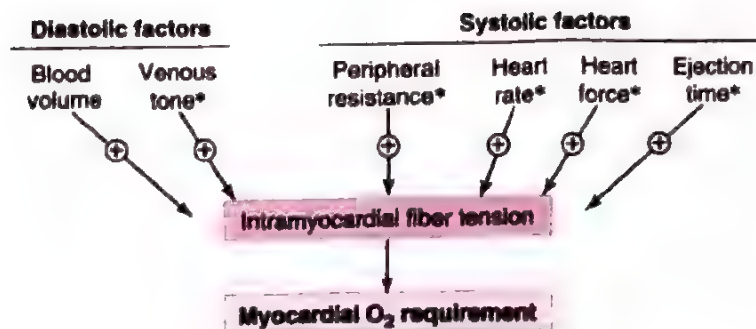
شاخص‌های نیاز میوکارد به اکسیژن

دارودرمانی نارسایی کرونر بر پایه عوامل فیزیولوژیکی استوار است که در میزان مصرف اکسیژن میوکارد مؤثر هستند. یکی از عوامل تعیین‌کننده اصلی، میزان کشش سلولهای میوکارد است، یعنی هرچه میزان کشش بیشتر باشد، نیاز به اکسیژن بیشتر است. عوامل مختلفی در میزان کشش سلولهای میوکارد مؤثر هستند (شکل ۱-۱۲) که بعداً بحث می‌شود. توجه داشته باشید که چندین مورد از این متغیرها در اثر تخلیه سمپاتیک افزایش می‌یابند.

پیش‌بار (فشار پرشدگی دیاستولی) عملکردی از حجم

معمولاً در محل یک پلاک آترواسکلروز روی می‌دهد. اسپاسم ممکن است در هر زمانی (حتی در هنگام خواب) رخ دهد. این نوع آنژین ممکن است به سمت آنژین ناپایدار پیشرفت کند.

۳. آنژین ناپایدار - نوع سوم آنژین (آنژین ناپایدار یا آنژین افزایشی^۱) که سندرم کرونر حاد نیز نامیده می‌شود، با افزایش دفعات و شدت حملات ناشی از کاهش جریان خون کرونر مشخص می‌گردد که ناشی از مجموعه عواملی چون پلاک‌های آترواسکلروز، تجمع پلاکت‌ها در پلاک‌های ترک‌خورده، و اسپاسم رگ می‌باشد. آنژین ناپایدار پیش‌درآمد فوری یک انفارکتوس میوکارد است و به عنوان یک فوریت پزشکی درمان می‌شود.



شکل ۱-۱۲. عوامل تعیین‌کننده حجم اکسیژن مورد نیاز قلب. هم عوامل دیاستولی و هم عوامل سیستولی بر میزان نیاز به اکسیژن اثر می‌گذارند؛ اکثر این عوامل مستقیماً تحت تأثیر تخلیه سمپاتیک هستند (تون وریدی، مقاومت محیطی، سرعت ضربان قلب، و قدرت انقباض) (که با علامت ستاره مشخص شده‌اند).

تخلیه^۱، رابطه معکوس با قدرت انقباض و رابطه مستقیم با میزان مقاومت در خروجی بطن دارد. افزایش زمان تخلیه (سیستول طولانی‌مدت)، نیاز به اکسیژن را افزایش می‌دهد.

راهبردهای درمان

اختلالی که درد آئرنی را ایجاد می‌کند، اکسیژن‌رسانی ناکافی نسبت به نیاز سلول‌های میوکارد است. این اختلال را (در حال حاضر) می‌توان با دو روش اصلاح کرد: (۱) افزایش اکسیژن‌رسانی و (۲) کاهش نیاز به اکسیژن (شکل ۱۲-۲). درمان دارویی مرسوم عبارت است از: نیترات‌ها، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، و مسدودکننده‌های بتا (بتا بلاکرها).

یک راهبرد جدیدتر، تلاش برای افزایش کارایی مصرف اکسیژن با تغییر سوبسترای انرژی‌زای ترجیحی قلب از اسیدهای چرب به گلوکز است. داروهایی که احتمالاً با این مکانیسم اثر می‌کنند، مهارکننده‌های نسبی اکسیداسیون اسیدچرب^۲ (مهارکننده‌های pFOX) نامیده می‌شوند و شامل رانولازین^۳ و تریمتازیدین^۴ می‌باشند. البته شواهد

خون و تون وریدی است. تون وریدی عمدتاً تحت تأثیر برون‌داد سمپاتیکی است. پس‌بار به فشار خون شریانی و سفتی شرایین بزرگ بستگی دارد. این یکی از عوامل تعیین‌کننده اکسیژن مورد نیاز در زمان سیستول است.

سرعت ضربان قلب در کشش کلی تارهای عضلانی
دخیل است زیرا در سرعت‌های بالا تارهای عضلانی مدت بیشتری را در سیستول سپری می‌کنند؛ به علاوه، دیاستول کوتاه‌تر می‌شود و این به معنای کاهش زمان در دسترس برای ورود خون به شرایین کرونر می‌باشد (جریان در عروق کرونر حین سیستول پایین یا بسیار اندک می‌باشد). حاصل ضرب فشارخون سیستولی در سرعت ضربان قلب، حاصل ضرب دوگانه را به دست می‌دهد که معیاری برای کار قلبی و در نتیجه، نیاز به اکسیژن است. با افزایش شدت ورزش (مثلاً در حین دویدن روی تردمیل)، تقاضا برای برون‌ده قلبی بالا می‌رود و در نتیجه حاصل ضرب دوگانه نیز افزایش می‌یابد. به هر حال، حاصل ضرب دوگانه به تون سمپاتیک حساس است همچنان که تقاضای قلب برای اکسیژن نیز به آن وابسته است (شکل ۱-۱۲). در بیماران مبتلا به آئرن آترواسکلروتیک، داروهای مؤثر با کاهش کار قلب بدون کاستن از قابلیت ورزش، حاصل ضرب دوگانه را کاهش می‌دهند.

قدرت انقباضی قلب یکی دیگر از عوامل سیستولی

است که به میزان فعالیت دستگاه سمپاتیک در قلب بستگی دارد. مدت زمان لازم برای خروج خون از بطن (زمان

1- ejection time

2- partial fatty acid oxidation inhibitors

3- ranolazine

4- trimetazidine

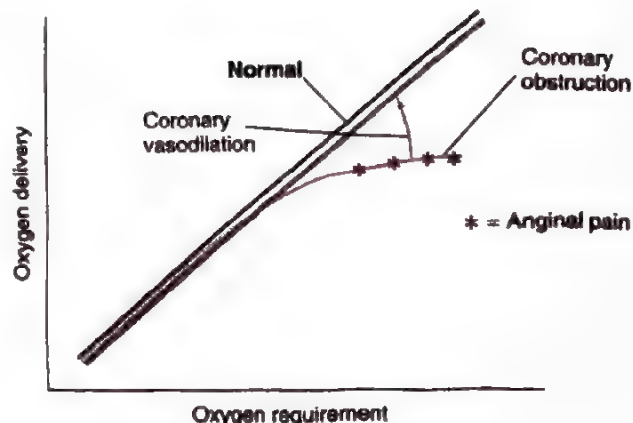
رگهای میوکارد یا ترمیم عروق کرونر، با استفاده از بای پس یا آنژیوپلاستی (افزایش قطر داخلی رگ به کمک یک کاتتر ویژه)، انسداد کرونر را اصلاح می کنند. درمان آنژین ناپایدار با آنژین پایدار تفاوت دارد، زیرا آنژیوپلاستی فوری، درمان انتخابی در اکثر بیماران است و هدف اصلی دارودرمانی لخته پلاکتی می باشد. انواع مهارکننده های پلاکتی در این اختلال تجویز می شوند (فصل ۳۴ را ببینید). گاه نیتروگلیسرین داخل وریدی مفید می باشد.

نیتрат ها

الف) طبقه بندی و فارماکوکینتیک

نیتروگلیسرین (ماده اصلی دینامیت) مهم ترین نیترات دارای اثر درمانی است. مدت اثر فرآورده های آن از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه (زیربانی برای حملات حاد) تا ۸ تا ۱۰ ساعت (چسب پوستی پیشگیری از بروز آنژین) متغیر است. به جدول "خلاصه داروها" در پایان این فصل مراجعه کنید. نیتروگلیسرین (گلیسرین تری نیترات) ابتدا در کبد و عضله صاف به سرعت به گلیسرین دی نیترات تبدیل می شود که هم چنان تأثیر قوی متسع کننده عروق دارد و سپس با سرعت کمتر به گلیسرین مونونیترات تبدیل می شود که فعالیت بسیار کمتری دارد. به دلیل فعالیت آنژیومی قوی در کبد، اثر عبور اول برای نیتروگلیسرین، زیاد (در حدود ۹۰٪) است. کارایی نیتروگلیسرین خوراکی، احتمالاً در اثر سطح بالای گلیسرین دی نیترات در خون است. اثرات نیتروگلیسرین زیربانی عمدتاً ناشی از داروی بدون تغییر است چون از این راه از اثر عبور اول اجتناب می شود (فصل ۱ و ۳ را ببینید).

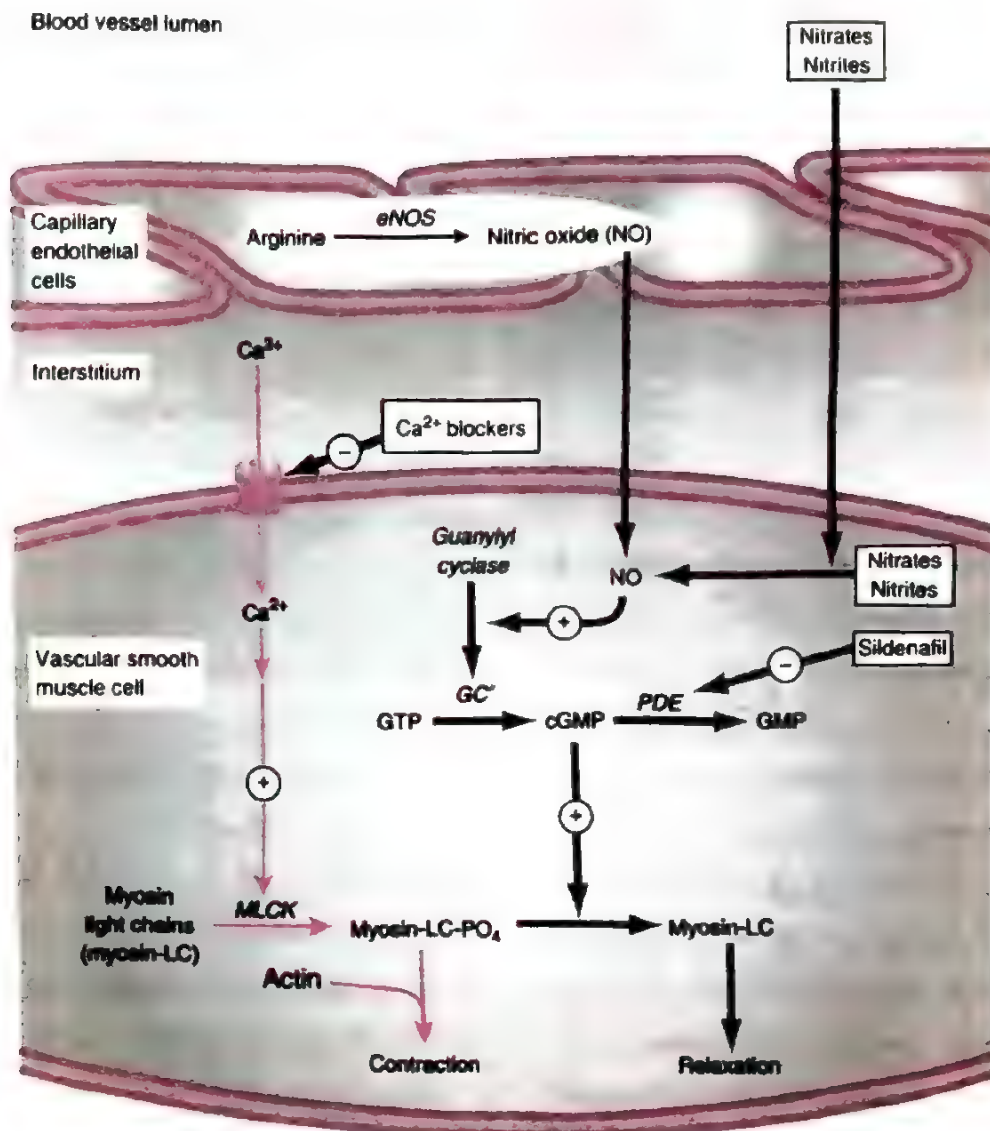
فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک سایر نیترات ها، مشابه نیتروگلیسرین است. ایزوسورباید دی نیترات داروی رایج دیگری است که به شکل زیربانی و خوراکی در دسترس است. این دارو در کبد و عضلات صاف به سرعت به ایزوسورباید مونونیترات تبدیل می شود که این متابولیت نیز فعال است. ایزوسورباید مونونیترات به شکل یک داروی جداگانه (از راه خوراکی) در دسترس است. چند نیترات دیگر برای درمان خوراکی در دسترس هستند که همانند نیتروگلیسرین خوراکی، مدت اثر متوسط (۴ تا ۶ ساعت) دارند. آمیل نیتريت یک داروی گشادکننده فرار و سریع الاثر



شکل ۲-۱۲. استراتژی های درمان آنژین کوششی. زمانی که جریان خون کرونری کافی است، تحویل اکسیژن با افزایش نیاز به اکسیژن با ورزش، افزایش می یابد (خط سیاه). آنژین با کاهش تحویل اکسیژن به کرونر در مقابل نیاز به اکسیژن مشخص می شود (منحنی در خط قرمز) و درد آنژینی زمانی که کمبود اکسیژن افزایش یابد رخ می دهد. در برخی موارد، این مشکل می تواند با افزایش تحویل اکسیژن (واسکولاریزاسیون یا در موارد وازواسپاسم برگشت پذیر، نیترات و کلسیم بلاکرها، خط قهوه ای) رفع شود. اغلب، برای کاهش نیاز به اکسیژن از دارو استفاده می شود (نیترات ها، بتا بلاکرها و کلسیم بلاکرها) و روند در امتداد خط قرمز، کندتر می شود.

جدیدتر نشان داده که مکانیسم اثر اصلی رانولازین، مهار جریان تأخیری سدیم است (به ادامه نگاه کنید). یک گروه جدیدتر داروهای ضد آنژین، داروهایی هستند که سرعت ضربان قلب را کاهش داده اما هیچ تأثیر مشهودی بر همودینامیک ندارند. این داروهای تحقیقاتی (ivabradine) سردهسته آنها است) باعث مهار جریان (If) در ضربان ساز سینوسی - دهلیزی می شوند.

نیترات ها، مسدودکننده های کانال کلسیم، و مسدودکننده های بتا، میزان نیاز به اکسیژن را در آنژین ناشی از آترواسکلروز کاهش می دهند. به علاوه، نیترات ها و مسدودکننده های کانال کلسیم (اما نه مسدودکننده های بتا) با کاهش اسپاسم کرونر در آنژین ناشی از اسپاسم عروق، اکسیژن رسانی را افزایش می دهند. در روشهای بازسازی



شکل ۳-۱۲. ساز و کارهای شل شدن عضله صاف توسط مسدودکننده‌های کانال کلسیم و نیترات‌ها. انقباض عضله صاف ناشی از فسفریلاسیون زنجیره‌های سبک میوزین (MLC) توسط کیناز زنجیره سبک میوزین (MLCK) می‌باشد. Ca^{2+} فعال می‌شود، در نتیجه مسدودکننده‌های کانال کلسیم این مرحله را کاهش می‌دهند. شل شدن عضله صاف به دنبال فسفربرداری از زنجیره‌های سبک فسفردار صورت می‌گیرد که این فرایند توسط گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP) تسهیل می‌گردد. نیترات‌ها و سایر منابع اکسید نیتریک (NO) تولید cGMP را افزایش می‌دهند و مهارکننده‌های فسفودی استراز (PDE) متابولیسم cGMP را کاهش می‌دهند. eNOS، نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیومی؛ GC، گوانیل سیکلاز فعال؛ GTP، گوانوزین تری فسفات.

اکسید نیتریک آزاد می‌کنند که با تحریک گوانیل سیکلاز، محلول (سیتوپلاسمی) باعث افزایش پیامبر ثانویه cGMP می‌شود؛ cGMP با تحریک فسفربرداری^۱ از زنجیره سبک میوزین، عضله صاف را شل می‌کند (شکل ۳-۱۲). توجه

عروق است که در گذشته از راه استنشاقی برای درمان آئزین به کار می‌رفت، اما امروزه به ندرت استفاده می‌شود.

ب) مکانیسم اثر

نیترات‌ها در داخل سلول‌های عضله صاف، احتمالاً از طریق اثر آنزیم میتوکندریایی آلدئید دهیدروژناز - ۲ (ALD2)

ت) کاربردهای بالینی

همان‌طور که گفته شد، نیتروگلیسرین به چند شکل در دسترس است (جدول خلاصه داروها). درمان استاندارد درد حاد آنژینی، قرص زیرزبانی یا افشانه است که مدت اثر آن ۱۰ تا ۲۰ دقیقه می‌باشد. ایزوسورباید دی‌نیترات هم مدت اثری معادل با طول اثر ۳۰ دقیقه دارد. اشکال خوراکی (بلعیدنی) با آزادسازی طبیعی نیتروگلیسرین و ایزوسورباید - دی‌نیترات طول اثر ۴-۶ ساعت دارند. اشکال آهسته رهش مدت اثر بیشتری دارد. اشکال پوستی (پچ یا پماد) تا ۲۴ ساعت سطح خونی ایجاد می‌کنند. تحمل بعد از ۱۰-۸ ساعت ایجاد می‌شود و پس از آن، کارایی دارو به سرعت کاهش می‌یابد. لذا توصیه شده که برجسب نیتروگلیسرین بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت برداشته شود یک پچ جدید می‌تواند ۱۲ ساعت پس از برداشت پچ مورد استفاده قرار گیرد.

ث) سمیت نیترات‌ها و نیتريت‌ها

شایع‌ترین عوارض جانبی نیترات‌ها ناشی از واکنش به اتساع عروق هستند، از جمله تائیکاردی (در اثر رفلکس گیرنده‌های فشار)، افت فشارخون وضعیتی (در اثر اتساع شدید وریدها)، و سردرد ضربان‌دار (در اثر اتساع شریان منتریال).

نیترات‌ها با سیلدنافیل و داروهای مشابه که برای اختلال عملکرد نعوظی به کار می‌روند، تداخل دارند؛ این داروها یک ایزوفریم فسفودی‌استراز (PDE 5) را مهار می‌کنند که در متابولیسم cGMP در عضله صاف نقش دارد (شکل ۴-۱۲). افزایش cGMP در عضله صاف نعوظی، آن را شل می‌کند و با افزایش ورود خون، نعوظ مؤثرتر و طولانی‌تر حاصل می‌شود. همین اثر در عضله صاف عروق نیز روی می‌دهد. در نتیجه، تجویز هم‌زمان نیترات‌ها (با افزایش تولید cGMP) و مهارکننده PDE5 (با کاهش تجزیه cGMP)، یک اثر هم‌افزا در شل شدن عضله صاف عروق دارد که می‌تواند به افت شدید فشارخون و کاهش خون‌رسانی به اعضای حیاتی بیانجامد.

نیتريت‌ها اهمیت سم‌شناختی قابل‌توجهی دارند، زیرا در غلظت‌های بالا، متهموگلوبینمی ایجاد می‌کنند. این یک اثر مفید به عنوان پادزهر در افراد مبتلا به مسمومیت با سیانید می‌باشد. نیترات‌ها متهموگلوبینمی ایجاد نمی‌کنند. در گذشته، نیترات‌ها، بیماری‌های شغلی مختلفی را در کارگران صنایع

کنید که این همان مکانیسم اثر نیتروپروساید است (فصل ۱۱).

پ) اثر بر سایر اعضای بدن

۱. قلب و عروق - شل شدن عضله صاف توسط نیترات‌ها، منجر به میزان مهمی از اتساع وریدهای محیطی می‌شود که از طریق کاهش پیش‌بار، اندازه قلب و برون‌ده قلبی را کاهش می‌دهد. شل شدن عضلات صاف شریان‌ها ممکن است میزان جریان خون عبوری از خلال عروق کرونری اپی‌کارد را که دچار انسداد نسبی شده‌اند افزایش دهد. کاهش پس‌بار در اثر اتساع شریانچه‌های عروق مقاومتی ممکن است در افزایش تخلیه و کاهش هرچه بیشتر اندازه قلب دخیل باشد. برخی مطالعات نشان داده که در میان بسترهای عروقی، وریدها بیشترین حساسیت، شریان‌ها حساسیت کمتر و شریانچه‌ها کمترین حساسیت را به این داروها دارند. اتساع وریدها به کاهش اندازه دیاستولی قلب و کشش سلول‌های میوکارد می‌انجامد. اتساع شریانچه‌ها به کاهش مقاومت محیطی و فشارخون می‌انجامد. این تغییرات به کاهش تام کشش سلول‌های میوکارد، مصرف اکسیژن و حاصل‌ضرب دوگانه می‌انجامد. در نتیجه، مکانیسم اصلی تأثیر مفید این داروها در آنژین ناشی از آترواسکلروز، کاهش نیاز به اکسیژن است. هم‌چنین مکانیسم دیگری پیشنهاد شده که براساس آن، جریان خون کرونر از طریق عروق جانبی در ناحیه ایسکمیک افزایش می‌یابد. در آنژین ناشی از اسپاسم، رفع اسپاسم عروق کرونر و افزایش جریان خون مشاهده شده است. نیترات‌ها مستقیماً بر میوکارد اثر ندارند، اما زمانی که فشارخون را کاهش می‌دهند، تائیکاردی رفلکسی شدید و افزایش قدرت انقباض نتایج شایعی است. این اثرات جبرانی ناشی از مکانیسم گیرنده فشار می‌باشد که در شکل ۴-۶ نشان داده شده است.

۲. سایر اعضا - نیترات‌ها عضله صاف برونش، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری - تناسلی را شل می‌کنند، ولی این اثرات بسیار اندک و فاقد اهمیت بالینی هستند. نیتروگلیسرین داخل وریدی (که گاه در آنژین ناپایدار تجویز می‌شود)، تجمع پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد. تأثیرات قابل‌توجهی بر سایر بافت‌ها دیده نمی‌شود.

سدیم که سیانومتهموگلوبین حاصل از مرحله قبلی را به تیوسیانات و متهموگلوبین تبدیل می‌کند. سمیت تیوسیانات بسیار کمتر از سیانید است و از راه کلیه دفع می‌شود. (باید بدانید که متهموگلوبینی شدید کشنده است، زیرا متهموگلوبین یک ناقل بسیار ضعیف اکسیژن می‌باشد). اخیراً، هیدروکسوکوبالامین که شکلی از ویتامین B₁₂ است به روش ارجح برای درمان مسمومیت با سیانید تبدیل شده است (فصل ۵۸ را ببینید).

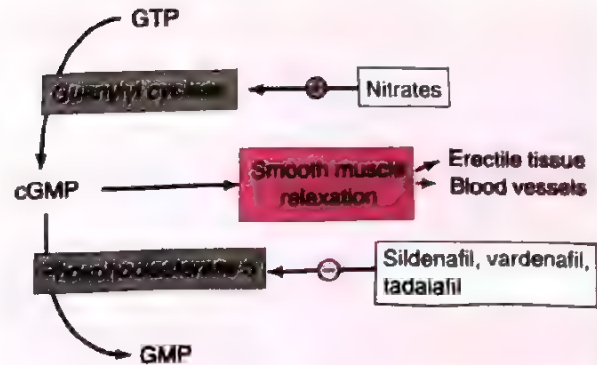
مسدودکننده‌های کانال کلسیم

الف) طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

چند نوع مسدودکننده کانال کلسیم برای استفاده در آنژین تأیید شده‌اند؛ از جمله نیفدیپین که یک دی‌هیدروپیریدین است و سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها؛ و غیردی‌هیدروپیریدین‌ها، دیلتیازم؛ و وراپامیل. اگرچه ساختمان این داروها با یکدیگر تفاوت دارد، اما تمام آنها از راه خوراکی فعال بوده و نیمه‌عمر اکثر آنها ۳ تا ۶ ساعت است.

ب) مکانیسم اثر

این داروها کانال‌های کلسیم نوع L وابسته به ولتاژ را مسدود می‌کنند که مهم‌ترین کانال‌های کلسیم در عضله قلب و عضله صاف هستند. این داروها با یک شیوه وابسته به فرکانس و ولتاژ، ورود کلسیم در هنگام پتانسیل عمل و در نتیجه غلظت کلسیم داخل سلولی و قدرت انقباض عضلانی را کاهش می‌دهند (شکل ۳-۱۲). هیچ‌یک از این داروها، انتقال عصبی وابسته به کلسیم یا آزادسازی هورمون‌ها را مختل نمی‌کنند، زیرا این فرآیندها از انواع دیگر کانال‌های کلسیم استفاده می‌کنند که با بلوک‌کننده‌های کانال L، بلوک نمی‌شوند. کانال‌های کلسیم موجود در پایانه‌های عصبی از نوع N، P، و R هستند. سلول‌های ترشحی از کانال‌های نوع L استفاده می‌کنند اما این کانال‌ها نسبت به کانال‌های نوع L عضله قلب و عضله صاف حساسیت کمتری به مسدودکننده‌های کانال کلسیم دارند.



شکل ۴-۱۲. مکانیسم تداخل بین نیترات‌ها و داروهایی که در اختلال نعوظ به کار می‌روند. از آنجایی که این داروها از طریق مکانیسم‌های مکمل هم cGMP را افزایش می‌دهند، تأثیر هم‌افزا بر فشار خون دارند و موجب افت خطرناک فشارخون می‌شوند. GTP گوانوزین تری فسفات.

نظامی ایجاد می‌کردند؛ در محل کار این افراد، آلودگی شدید با این مواد فرار دیده می‌شد. شایع‌ترین این بیماری‌ها، بیماری دوشنبه^۱ بود. در این بیماری، افراد نسبت به اثر متسع‌کننده عروق این مواد، در طول هفته کاری تحمل پیدا می‌کردند و این تحمل در تعطیلات آخر هفته از بین می‌رفت. لذا در روز آغاز هفته (هر دوشنبه)، سردرد (ناشی از اتساع عروق داخل جمجمه)، تاکیکاردی و سرگیجه (ناشی از افت وضعیتی فشارخون) ایجاد می‌شد.

ج) نیتريت‌ها در درمان مسمومیت با سیانید

یون سیانید با آهن در سیتوکروم اکسیداز به سرعت ترکیب می‌شود و با مسدود ساختن متابولیسم اکسیداتیو، سلول را می‌کشد. خوشبختانه آهن در متهموگلوبین، نسبت به آهن در سیتوکروم اکسیداز، تمایل بیشتری به سیانید دارد. نیتريت‌ها آهن دو ظرفیتی هموگلوبین را به آهن سه ظرفیتی تبدیل و متهموگلوبین ایجاد می‌کنند. بنابراین مسمومیت با سیانید را می‌توان در سه مرحله درمان کرد: (۱) ابتدا استنشاق فوری آمیل‌نیتريت، سپس (۲) تجویز داخل وریدی نیتريت سدیم که غلظت متهموگلوبین را به سرعت به سطح لازم برای جدا کردن مقادیر قابل توجه سیانید از سیتوکروم اکسیداز می‌رساند؛ و در ادامه، (۳) تجویز داخل وریدی تیوسولفات

جدول ۱-۱۲. اثرات نیترات‌ها به تنهایی و همراه با مسدودکننده‌های بتا یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم در آنژین صدری.

نیترات‌ها به تنهایی	مسدودکننده‌های گیرنده بتا یا کانال کلسیم به تنهایی	ترکیب نیترات‌ها و مسدودکننده‌های بتا یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم
سرعت ضربان قلب	کاهش	کاهش
فشار شریانی	کاهش	کاهش
فشار انتهای دیاستولی	کاهش	کاهش
قابلیت انقباض	افزایش رفلکسی	بی‌اثر یا کاهش
زمان تخلیه قلب	کاهش رفلکسی	بی‌اثر
تقاضای خالص عضله قلب برای اکسیژن	کاهش	کاهش

اثرات نامطلوب (اثراتی که تقاضا برای اکسیژن را افزایش می‌دهند) به صورت ایتالیک نشان داده شده‌اند؛ اثرات مفید عمده با خطوط ضخیم نمایش داده شده‌اند.

حفظ مهارت: عوارض قلبی نیفدیپین

(فصل ۶ را ببینید)

پندر مطالعه در طی دهه ۱۹۹۰ نشان داد که رابطه‌ای بین مصرف نیفدیپین و افزایش خطر انفارکتوس میوکارد وجود دارد. کدام یک از اثرات نیفدیپین ممکن است به چنین نتیجه‌ای منجر شده باشد؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ث) سمیت

بیوست، ادم قدام تیبیا، تهوع، برافروختگی و سرگیجه ممکن است در پی مصرف مهارکننده‌های کانال کلسیم روی دهد. عوارض مهم‌تر عبارتند از: نارسایی قلب، بلوک AV، و سرکوب گره سینوسی؛ این عوارض در اثر وراپامیل شایع و در اثر دی‌هیدروپیریدین‌ها کمترین شیوع را دارند.

مسدودکننده‌های بتا

الف) طبقه‌بندی و مکانیسم اثر

این داروها در فصل ۱۰ شرح داده شدند چون مسدودکننده‌های بتا کار قلب (و تقاضای قلب برای اکسیژن) را کم می‌کنند تمام آنها در پیشگیری از حملات آنژین آترواسکلروزی مؤثر هستند.

پ) اثرات و کاربردهای بالینی

مسدودکننده‌های کانال کلسیم، عروق خونی، و به میزان کمتری، رحم، برونش و روده را شل می‌کنند. دیلتیازم و وراپامیل سرعت و قدرت انقباضات قلب را کاهش می‌دهند. وراپامیل و دیلتیازم در آریتمی‌های گره AV به کار می‌روند، زیرا هدایت وابسته به کلسیم را در گره AV مهار می‌کنند (فصل ۱۴ را ببینید). نیفدیپین و سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها اتساع عروقی بیشتری ایجاد می‌کنند و رفلکس سمپاتیکی حاصله، از برادیکاردی پیشگیری می‌کند و حتی ممکن است ضربان قلب را افزایش دهد. تمام مهارکننده‌های کانال کلسیم در دوزهای کافی، فشارخون و حاصل ضرب دوگانه را در افراد مبتلا به آنژین کاهش می‌دهند.

مسدودکننده‌های کانال کلسیم به عنوان درمان پیشگیری کننده هم در آنژین فعالیت و هم در آنژین وازواسپاستیک مؤثر هستند؛ نیفدیپین در قطع حملات آنژینی حاد نیز به کار رفته است اما استفاده از شکل سریع‌الاثرا آن منع شده است (به "حفظ مهارت" رجوع کنید). در آنژین ناشی از آترواسکلروز، تجویز این داروها به همراه نیترات‌ها، بسیار مفید است (جدول ۱-۱۲). این داروها علاوه بر آنژین، فشارخون بالا و تاکیکاردی فوق‌بطنی، در میگرن، زایمان زودرس، سکته مغزی و پدیده رینود مؤثر هستند.

ب) اثرات و کاربرد بالینی

این اثرات عبارتند از: اثرات مفید ضد آنژین (کاهش سرعت ضربان قلب، قدرت انقباض قلب، فشارخون) و اثرات مضر (افزایش اندازه قلب، افزایش زمان تخلیه بطن؛ جدول ۱-۱۲). این داروها همانند نیترات‌ها و مسدودکننده‌های کانال کلسیم، کار قلب و حاصل ضرب دوگانه و تقاضا برای اکسیژن را کاهش می‌دهند.

مسدودکننده‌های بتا فقط برای پیشگیری از آنژین به کار می‌روند و در درمان حمله آنژینی حاد نقش ندارند. این داروها در پیشگیری از آنژین حین فعالیت مؤثرند، ولی در آنژین ناشی از اسپاسم عروق نقشی ندارند. تجویز هم‌زمان مسدودکننده‌های بتا با نیترات‌ها مفید است، زیرا مسدودکننده‌های بتا پاسخ‌های جبرانی نامطلوب به نیترات‌ها (تاکیکاردی و افزایش قدرت انقباض قلب) را کاهش داده یا از آن جلوگیری می‌کنند (جدول ۱-۱۲).

ت) سمیت

به فصل ۱۰ مراجعه کنید.

داروهای جدیدتر

رانولازین^۱ عمدتاً از راه کاهش جریان سدیم تأخیری طول کشیده در سلول‌های عضله قلبی عمل می‌کند. کاهش سدیم داخل سلولی باعث افزایش خروج کلسیم از طریق ناقل Na/Ca (فصل ۱۳ را ببینید) می‌گردد و باعث کاهش قدرت انقباض و کار عضله قلب می‌شود. چنان که قبلاً شرح داده شد این دارو ممکن است متابولیسم قلب را نیز تغییر دهد. رانولازین در پیشگیری از آنژین اثر متوسطی دارد. **ایوابرادین^۲** یک داروی تحقیقاتی، جریان سدیم I_f در گره سینوسی - دهلیزی را مهار می‌کند. کاهش در جریان رو به داخل ناشی از هیپرپلاریزاسیون ضربان‌ساز منجر به کاهش سرعت ضربان قلب و متعاقباً کاهش کار قلب می‌گردد.

درمان غیر دارویی

خون‌رسانی مجدد میوکارد به وسیله پیوند بای‌پس شریان کرونر (CABG) و آنژیوپلاستی کرونری خلال مجرای

طریق پوست (PTCA) در درمان آنژین شدید بسیار حایز اهمیت هستند. اینها تنها روش‌های موجود برای افزایش دایمی جریان خون کرونری در آنژین آترواسکلروتیک و افزایش حاصل ضرب دوگانه هستند.

سوالات

۴-۱: یک مرد ۶۰ ساله به پزشک مراقب اولیه خود مراجعه و از درد شدید قفسه سینه هنگام پیاده‌روی در سربالایی به سمت منزل خود در هوای سرد شکایت می‌کند. این درد با استراحت رفع می‌شود. پس از ارزیابی و بحث درباره گزینه‌های درمانی پزشک تصمیم می‌گیرد که تجویز نیتروگلیسرین را آغاز کند.

۱. کدام یک از موارد زیر، از اثرات مستقیم یا رفلکسی نیتروگلیسرین است؟

الف) کاهش ضربان قلب

ب) کاهش ظرفیت وریدی

ج) افزایش پس‌بار

د) افزایش قدرت قلب

ه) افزایش کشش سلول‌های میوکارد در دیاستول

۲. در توصیه‌هایی در رابطه با عوارض جانبی محتمل به بیمار اشاره می‌کنید که نیتروگلیسرین در دوزهای متوسط اغلب علائم خاصی ایجاد می‌کند. کدام یک از اثرات زیر در اثر مکانیسم‌های یاد شده ممکن است رخ دهد؟

الف) یبوست

ب) سرگیجه ناشی از کاهش قدرت انقباضی قلب

ج) دیورز در اثر تخلیه سمپاتیک

د) سردرد ناشی از اتساع عروق منژریال

ه) افزایش فشارخون ناشی از تاکیکاردی رفلکسی

۳. یک سال بعد، بیمار در مراجعه به پزشک بیان می‌کند که هرچند نیتروگلیسرین در درمان حملات حاد مؤثر است، تعداد این حملات اخیراً افزایش یافته و لذا درخواست می‌کند که دارویی برای پیشگیری از آنها تجویز شود. کدام یک از داروهای زیر از آنژین فعالیتی پیشگیری می‌کند؟

الف) آمیل‌نیتريت

- ب) اسمولول
- ج) ایزوسورباید دی نیترات زیرزبانی
- د) نیتروگلیسرین زیرزبانی
- ه) وراپامیل
۴. اگر یک داروی مسدودکننده بتا برای این بیمار به عنوان پروفیلاکسی تجویز شود، محتمل ترین مکانیسم اثر آن در آنژین قلبی چیست؟
- الف) مهار تآکیکاردی حین فعالیت
- ب) کاهش حجم بطنی پایان دیاستولی
- ج) افزایش حاصل ضرب دوگانه
- د) افزایش قدرت قلب
- ه) کاهش زمان تخلیه بطنی
۵. یک بیمار ۶۰ ساله جدیداً با فشارخون بالا و آنژین صدری مراجعه می کند او ۱/۸ متر قد و دور کمر ۱/۱m دارد. وزن او ۹۷ کیلوگرم، فشار خون ۱۵۰/۹۵ و ضربان قلب وی ۸۵ است. در مرور عوارض جانبی احتمالی داروهایی که برای این وضعیت مورد استفاده قرار می گیرند توجه می کنید که نیتروگلیسرین و پرازوسین کدام یک از عوارض جانبی زیر را مشترکاً دارا می باشند؟
- الف) برادیکاردی
- ب) اختلال عملکرد جنسی
- ج) سندرم لوپوس اریتماتو
- د) افت فشارخون وضعیتی
- ه) افزایش وزن
۶. فردی با ظاهر سیانوتیک قهوه ای رنگ، تندی تنفس قابل توجه و افت فشارخون به واحد فوریت ها آورده می شود. کدام یک از داروهای زیر به احتمال بیشتر متهموگلوبینمی می دهد؟
- الف) آمیل نیتريت
- ب) ایزوسورباید دی نیترات
- ج) ایزوسورباید منونیترات
- د) نیتروگلیسرین
- ه) سیانید سدیم
۷. یک بیمار دیگر به دلیل مصرف دوز بالای دارو به بخش فوریت ها مراجعه کرده است. این بیمار به برادی کاردی شدید و افت فشارخون دچار شده است. بیمار به دلیل فشارخون بالا و آنژین دارو مصرف می کند. عارضه جانبی کدام دارو، برادی کاردی می باشد؟
- الف) آملودیپین
- ب) ایزوسورباید دی نیترات
- ج) نیتروگلیسرین
- د) پرازوسین
- ه) وراپامیل
۸. خانمی ۴۵ ساله مبتلا به هیپرلیپیدمی و حملات سردرد میگرنی مکرر به آنژین کوششی دچار می شود. کدام یک از داروهای زیر منع نسبی به علت میگرن او دارد؟
- الف) آملودیپین
- ب) دیلتیازم
- ج) متوپرولول
- د) نیتروگلیسرین
- ه) وراپامیل
۹. اگر نیترات ها به همراه سایر داروها در درمان آنژین تجویز شوند، کدام یک از اثرات زیر را تقویت می کنند؟
- الف) مسدودکننده های بتا و نیترات ها: اندازه پایان دیاستولی قلب
- ب) مسدودکننده های بتا و نیترات ها: سرعت ضربان قلب
- ج) مسدودکننده های بتا و نیترات ها: تون وریدی
- د) مسدودکننده های کانال کلسیم و مسدودکننده های بتا: قدرت ضربان قلب
- ه) مسدودکننده های کانال کلسیم و نیترات ها: سرعت ضربان قلب
۱۰. مصرف برخی داروها همراه با نیترات ها می تواند موجب افت شدید فشارخون شود. کدام یک از داروهای زیر در اثر مهار متابولیسم cGMP با نیتروگلیسرین تداخل می کند؟
- الف) آنتولول
- ب) هیدرالازین
- ج) ایزوسورباید منونیترات
- د) نیفدپین
- ه) رانولازین
- و) سیلدنافیل
- ز) تربوتالین

پاسخ‌ها

۱. نیتروگلیسرین سرعت ضربان قلب و ظرفیت پذیرش وریدی را افزایش و پس‌بار و کشش ایاف عضلانی حین دیاستول را کاهش می‌دهد. نیتروگلیسرین قدرت انقباضی قلب را افزایش می‌دهد، زیرا کاهش فشارخون، به افزایش جبرانی تخلیه سمپاتیک می‌انجامد. پاسخ گزینه "د" است.
۲. نیترات‌ها انواع بسیاری از عضلات صاف را شل می‌کنند اما اثر آنها بر حرکت کولون نامحسوس است. نیتروگلیسرین به دلیل اتساع شریانی و وریدی موجب افت فشار خون می‌شود. اتساع سرخرگهای داخل جمجمه هیچ اثری بر عملکرد CNS ندارد اما موجب سردرد می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.
۳. مسدودکننده‌های کانال کلسیم و مسدودکننده‌های بتا تعداد حملات آنژین کوششی را کاهش می‌دهند و مدت اثر اکثر آنها ۴ تا ۸ ساعت است. مدت اثر نیترات‌های خوراکی و جلدی، مشابه یا بیشتر است. آمیل‌نیتريت، نیترات‌های زیربانی مدت اثر کوتاهی دارند (چند دقیقه تا ۳۰ دقیقه). اسمولول (یک بتابلاکر داخل وریدی) باید به صورت داخل وریدی داده شود و طول اثر بسیار کوتاهی نیز دارد. این داروها در پروفیلاکسی ارزشی ندارند. پاسخ گزینه "ه" است.
۴. پروپرانولول تاکیکاردی را مهار می‌کند، ولی هیچ‌یک از اثرات دیگر را ندارد. فقط خونرسانی مجدد حاصلضرب دوگانه را افزایش می‌دهد؛ داروهایی که کار قلب را کم می‌کنند با کاهش حاصلضرب دوگانه، زمان تحمل فعالیت را افزایش می‌دهند. پاسخ گزینه "الف" است.
۵. هر دوی این داروها، با گشادکردن وریدها و کاهش بازگشت وریدی، درجاتی از افت فشارخون وضعیتی را ایجاد می‌کنند. برادی‌کاردی و لوپوس، افزایش وزن و احتباس ادراری، عارضه جانبی هیچ‌یک از این داروها

- نیست، اما پرازوسین احتباس ادراری در مردان مبتلا به هیپرپلازی پروستات را برطرف می‌کند. پاسخ گزینه "د" است.
۶. (به دقت بخوانید!) نیتريت‌ها (نه نیترات‌ها) در بزرگسالان متهموگلوبینمی ایجاد می‌کنند. متهموگلوبینمی تماماً به عنوان بخشی از درمان مسمومیت با سیانید ایجاد می‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.
۷. ایزوسورباید دی‌نیترات (همانند تمام نیترات‌ها) و پرازوسین تاکیکاردی رفلکسی را ایجاد می‌کند، آملودیپین، یک کلسیم بلاک‌ردي هیدروپیریدینی، اتساع عروق بیشتری نسبت به سرکوب‌کنندگی قلب ایجاد می‌کند و ممکن است تاکی‌کاردی رفلکسی هم بدهد و راپامیل به طور معمول ضربان قلب را کند می‌کند و دوزهای بالا ممکن است برادی‌کاردی شدید بدهند. پاسخ گزینه "ه" است.
۸. سردرد حاد میگرنی ناشی از اتساع شریان‌های مننژیال می‌باشد. از داروهایی که ذکر شده فقط نیتروگلیسرین به طور شایع با سردرد همراه است. در حقیقت، مسدودکننده‌های کانال کلسیم و مسدودکننده‌های β تا حدودی در پیشگیری از میگرن مؤثر بوده‌اند. پاسخ گزینه "د" می‌باشد.
۹. اثرات مسدودکننده‌های β (یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم) و نیترات‌ها روی اندازه قلب، قدرت انقباضی قلب، تون وریدی، و سرعت ضربان قلب برعکس می‌باشند. اثرات مسدودکننده‌های β و مسدودکننده‌های کانال کلسیم یکسان می‌باشند. پاسخ گزینه "د" می‌باشد.
۱۰. سیلیدنافیل، آنزیم فسفودی‌استراز ۵ را مهار می‌کند که موجب غیرفعال شدن cGMP می‌گردد. نیترات‌ها (به وسیله اکسید نیتريك) تولید cGMP را افزایش می‌دهند. ترکیب این داروها حالت هم‌افزایی دارد. پاسخ گزینه "و" است.

پاسخ حفظ مهارت: عوارض قلبی نیفدیپین

(فصل ۶ را ببینید)

مطالعات درازمدت نشان داده که نیفدیپین سریع‌رکش، خطر انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد. چنین خطری در اثر نیفدیپین آهسته‌رکش گزارش نشده است. فرمولاسیون‌های آهسته‌رکش این خطر را به نظر نمی‌رسد تمایل کنند. این نتیجه را چنین توجیه کرده‌اند، داروهایی که عروق هونی را به سرعت متسع می‌کنند (مانند نیفدیپین سریع‌رکش)، فشارخون را به شدت و سرعت کاهش می‌دهند. افت فشارخون، تمریک سمپاتیکی قلب و عروق را افزایش می‌دهد و چنان که در شکل ۴-۶ نشان داده شده به افزایش ضربان و قدرت انقباضی قلب می‌انجامد. این تغییرات، میزان مصرف اکسیژن میوکارد را به شدت افزایش می‌دهند. اگر جریان خون کرونر به اندازه افزایش نیاز، افزایش نیابد، ممکن است ایسکمی و نکرور رخ دهد.

المان یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- پاتوفیزیولوژی آنژین ناشی از فعالیت و آنژین ناشی از اسپاسم عروق را توضیح دهید و شاخص‌های مهم مصرف اکسیژن قلبی را توصیف نمایید.
- شیوه‌های درمان و اهداف داروها در تسکین درد آنژینی را بیان کنید.
- اثرات درمانی و عوارض جانبی نیترات‌ها، مسدودکننده‌های بتا و مسدودکننده‌های کانال کلسیم را در درمان آنژین مقایسه کنید.
- توضیح دهید چرا ترکیبی از یک مسدودکننده بتا یا یک مسدودکننده کانال کلسیم مؤثرتر از هر یک از این داروها به تنهایی می‌باشد.
- توضیح دهید که چرا ترکیب کردن یک نیترات با سیلدنافیل بالقوه خطرناک است.
- کارایی درمان دارویی و درمان جراحی آنژین را مقایسه کنید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای مورد استفاده در آنژین

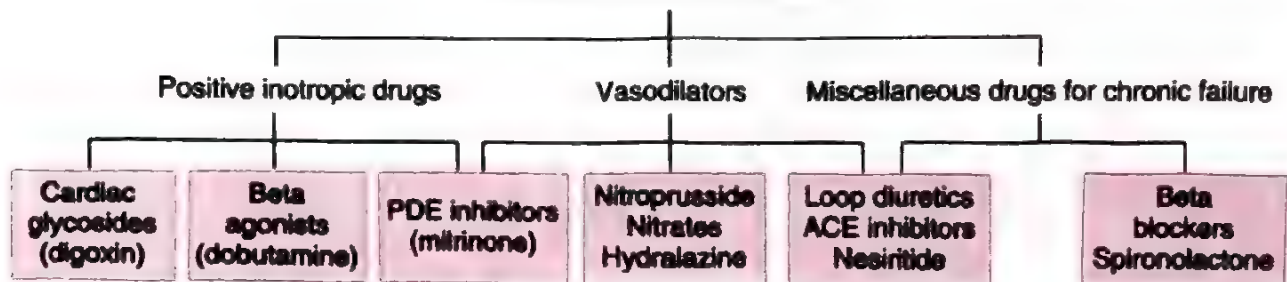
زیرگروه	سازوکار اثر	درمان بالینی	داروهای کلسیم	سمیت‌های جانبی
نیترات‌های کوتاه‌اثر				
نیتروگلیسرین	نیتریک اکسید (NO)	آنژین صدری حاد؛ سندرم کرونری حاد	شروع اثر سریع (۱ دقیقه)؛ مدت اثر کوتاه (۱۵ دقیقه)	تاکیکاردی، افت فشارخون وضعیتی، سردرد
زیرزبانی (SL)	آزاد می‌کند، cGMP را افزایش می‌دهد، و سلول عضلانی صاف را به ویژه در عروق شل می‌کند.			
ایزوسورباید دی‌نیترات زیرزبانی: همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی یا مدت اثر اندکی طولانی‌تر (۲۰ تا ۳۰ دقیقه)				
نیترات با مدت اثر متوسط				
نیتروگلیسرین خوراکی	مشابه نیتروگلیسرین زیرزبانی؛ متابولیت فعال	پیشگیری از آنژین	شروع اثر آهسته مدت اثر: ۲ تا ۴ ساعت	همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی
دی‌نیتروگلیسرین				
ایزوسورباید دی‌نیترات خوراکی: مشابه نیتروگلیسرین خوراکی				
ایزوسورباید منونیترات خوراکی و سایر نیترات‌های خوراکی: مشابه نیتروگلیسرین خوراکی				
نیترات طولانی‌اثر				
نیتروگلیسرین یوستی	مشابه نیتروگلیسرین خوراکی	پیشگیری از آنژین	شروع اثر آهسته مدت زمان حفظ غلظت پلاسما: ۲۴ ساعت مدت اثر: ۱۰ ساعت (تاکی‌فیلاکسی)	همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی؛ پس از قرارگرفتن به مدت ۱۰ تا ۱۲ ساعت در معرض دارو پاسخ‌دهی از بین می‌رود
نیتريت فوق‌العاده کوتاه‌اثر				
آمیل نیتريت	همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی	استفاده در آنژین منسوخ شده؛ برخی استفاده‌های تفریحی	بخارات آن استنشاق می‌شوند؛ شروع اثر در عرض چند ثانیه مدت اثر: ۱ تا ۵ دقیقه	همانند نیتروگلیسرین زیرزبانی
مسدودکننده‌های کانال کلسیم				
وراپامیل	کانال‌های کلسیم نوع L را در قلب و عضلات صاف مسدود می‌کند؛ کلسیم داخل سلولی را کاهش می‌دهد	آنژین (هم آترواسکلروتیک و هم وازواسپاستیک)، فشارخون بالا؛ آریتمی‌های گریه؛ میگرن	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	یبوست، ادم قدام‌تیبیا، برافروختگی، سرگیجه دوزهای بالاتر؛ سرکوب قلب، افت فشارخون
دیلتiazم؛ همانند وراپامیل؛ نیمه عمر کوتاه‌تر	مسدودکننده دی‌هیدروپیریدینی کانال کلسیم؛ اثرات عروقی < اثرات قلبی	آنژین، فشارخون بالا	خوراکی؛ شکل آهسته‌رهش مدت اثر: ۸-۶ ساعت	همانند وراپامیل؛ یبوست کمتر، اثر قلبی کمتر
آملودیپین، فلودیپین، نیکاردیپین، نیزولدیپین: همانند نیفدیپین				

جدول خلاصه دارویی: داروهای مورد استفاده در آنژین (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	تکثیر پذیری	داروهای ترکیبی	سمیت: تداخلات
مسدودکننده های بتا				
پروپرانولول	اثرات سمپاتیک روی قلب و فشار خون را مسدود می کند؛ آزادسازی رنین را کاهش می دهد	آنژین، فشار خون بالا، آریتمی ها، میگرن، اضطراب صحنه (performance anxiety)	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۶ ساعت	فصل ۱۰ را ببینید
آتنولول، متوپرولول، سایر مسدودکننده های β : مشابه پروپرانولول؛ بیشتر آنها طول مدت اثر بیشتری دارند				
سایر داروهای ضد آنژین				
رانولازین	جریان تأخیری سدیم در میوکارد را مسدود می کند؛ کار قلب را کاهش می دهد	آنژین	خوراکی مدت اثر: ۱۰ تا ۱۲ ساعت	طولانی شدن QT در ECG؛ CYP3A و CYP2D6 را مهار می کند
ایوابرادین	جریان سدیم (If) ضربان ساز در گره سینوسی - دهلیزی را مسدود می کند؛ سرعت ضربان قلب را کاهش می دهد	تحقیقاتی؛ آنژین، نارسایی قلب	خوراکی، دو بار در روز تجویز می شود	نامعلوم
داروهای موثر در اختلال نعوظ	بلوک فسفودی استراز ۵، افزایش cGMP	اختلال نعوظ در مردان	خوراکی، طول اثر: ساعت ها	تداخل با نیترات ها، پریاپیسم

نارسایی قلبی زمانی ایجاد می شود که برون ده قلبی برای تأمین نیازهای بدن کافی نباشد. در پی ایجاد اشکال در قدرت انقباض قلب، فرآیندهای جبرانی متعددی روی می دهند که قلب نارسا را هرچه بیشتر تضعیف می کنند. داروهایی که برای درمان نارسایی قلبی به کار می روند شامل سه گروه اصلی با اهداف و عملکردهای مختلف می باشند.

Drugs used in heart failure



است طبیعی باشد حتی اگر حجم ضربه ای کاهش یافته باشد (نارسایی دیاستولی). بقیه موارد را می توان به ترکیبی از اختلال عملکرد سیستولی و دیاستولی نسبت داد. سیر طبیعی نارسایی قلب به صورت اضمحلال تدریجی عملکرد قلب است که گهگاه با دوره های عدم جبران قلبی حاد همراه می شود؛ در این دوره ها اغلب بیمار دچار ادم ریوی یا محیطی یا هر دو می شود (نارسایی قلبی احتقانی).

بهترین ابزار برای نمایش این پدیده، منحنی عملکرد بطنی است (منحنی فرانک - استارلینگ؛ شکل ۱-۱۳). تغییرات منحنی عملکرد بطنی، برخی پاسخ های جبرانی بدن را نشان می دهد و از آن برای ارزیابی پاسخ به داروها نیز می توان استفاده کرد. هرگاه کسر تخلیه بطن کاهش یابد، طول پایان دیاستولی سلول های میوکارد افزایش می یابد که در شکل ۱-۱۳، با جابجایی از نقطه A به نقطه B نشان داده شده است. عملکرد بطن در نقطه B به طور ذاتی ضعیف تر از نقطه A می باشد، زیرا کشش سلول های میوکارد و میزان

پاتوفیزیولوژی

نارسایی قلب یک بیماری بسیار وخیم قلبی است که با مرگ و میر بالایی همراه است. نقص فیزیولوژیک اساسی در نارسایی قلبی، کاهش برون ده قلب نسبت به نیازهای بدن می باشد و تظاهرات اصلی آن تنگی نفس و خستگی هستند. علل این اختلال هنوز کاملاً شناخته نشده اند. در برخی موارد می توان آن را ناشی از کاهش مقدار میوکارد فعال دانست، مانند حالتی که در انفارکتوس میوکارد رخ می دهد. این عارضه اغلب با افزایش فشارخون مزمن، بیماری دریچه ای قلب، بیماری عروق کرونری، و انواع کاردیومیوپاتی ها همراه است. در حدود یک سوم موارد نارسایی قلبی، نقص اصلی کاهش قدرت انقباضی قلب و کسر تخلیه است که در حین سیستول آشکار می گردد (نارسایی سیستولی). در یک سوم دیگر، نقص اصلی سفت شدگی یا سایر تغییرات بطن هاست که مانع پرشدگی کافی در طی دیاستول می گردد؛ کسر تخلیه ممکن

واژه‌های کلیدی

طول پایان دیاستولی سلولهای میوکارد	طول الیاف عضلانی بطنی در پایان دیاستول؛ این یکی از معیارهایی است که نیروی انقباض بعدی و نیاز به اکسیژن را تعیین می‌کند.
نارسایی قلبی	اختلالی که در آن، برون‌ده قلبی برای تأمین نیازهای بدن کافی نباشد. نارسایی با برون‌ده پایین ممکن است ناشی از کاهش حجم ضربه‌ای یا کاهش کسر تخلیه‌ای (EF) (نارسایی سیستولی) یا کاهش پرشدگی و EF حفظ شده (نارسایی دیاستولی) باشد.
مهارکننده PDE	مهارکننده فسفودی استراز؛ دارویی است که یک یا چند آنزیم تجزیه‌کننده cAMP (و سایر نوکلئوتیدهای حلقوی) را مهار می‌نماید. مثال: غلظت بالای تنوفیلین، میلریتون
ضربان‌های بطنی زودرس	ضربان غیرطبیعی که منشأ آن، سلولی در زیر گره AV است (در اغلب موارد، یک فیبر پورکنز و گاه یک فیبر بطنی).
پمپ سدیم (Na^+/K^+) (ATPase)	یک مولکول ناقل در غشای سلولی تمام مهره‌داران است که غلظت پایین سدیم داخل سلولی و غلظت بالای پتاسیم داخل سلولی را حفظ می‌کند؛ این ناقل از ATP برای راندن این یون‌ها در برابر شیب غلظتی‌شان استفاده می‌کند.
مبادله‌کننده سدیم-کلسیم	یک مولکول ناقل در غشای اکثر سلولها که به ازای خارج کردن یک اتم کلسیم برخلاف شیب غلظتی‌اش، سه یون سدیم را در جهت شیب غلظتی‌شان وارد می‌کند.
منحنی عملکرد بطنی	این منحنی رابطه بین برون‌ده قلبی، حجم ضربه‌ای و غیره را با فشار پرشدگی یا طول پایان دیاستولی سلول میوکارد نشان می‌دهد (منحنی فرانک-استارلینگ).
تاکی‌کاردی بطنی	آریتمی که در آن، تمام ضربانها یا اکثر آنها از زیر گره AV منشأ می‌گیرند.

در این تغییرات دارند.

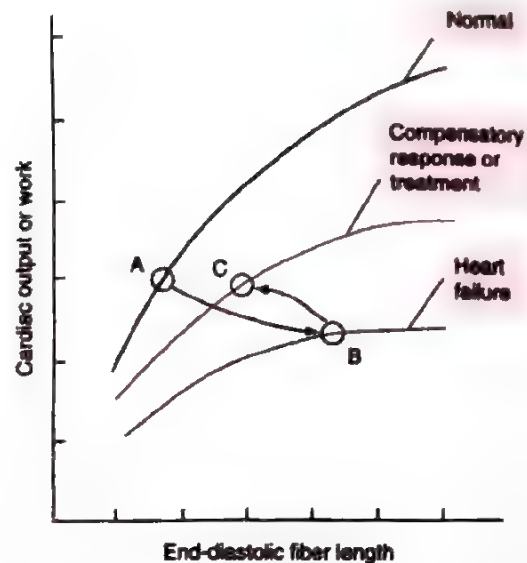
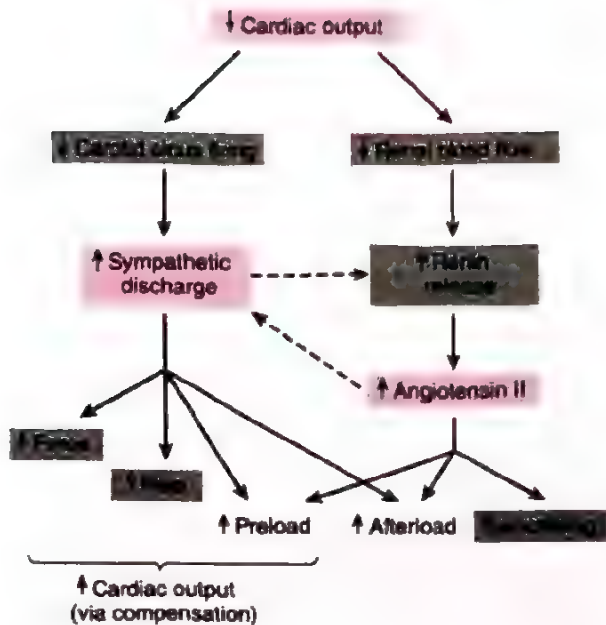
راهبردهای درمانی

دارودرمانی نارسایی احتقانی قلب مشتمل است بر دفع آب و نمک احتباس‌یافته توسط دیورتیک‌ها؛ کاهش پساب و احتباس آب و نمک توسط مهارکننده‌های ACE؛ کاهش تحریک مفرط سمپاتیک توسط مسدودکننده‌های بتا؛ کاهش پیش‌بار یا پس‌بار توسط داروهای متسع‌کننده عروق؛ و در نارسایی سیستولی، تقویت مستقیم میوکارد تضعیف‌شده توسط داروهای اینوتروپیک مثبت نظیر دیژیتال. شواهد قابل توجه نشان می‌دهند که آنتاگونیستهای آنژیوتانسین، برخی مسدودکننده‌های بتا، و آنتاگونیستهای آلدوسترون (اسپیرونولاکتون و اپلرنون^۱) نیز اثرات مفیدی در درازمدت دارند. این کلاس‌های دارویی و اهداف دارویی در جدول ۱۳-۱ خلاصه شده‌اند. استفاده از دیورتیک‌ها در فصل ۱۵

مصرف اکسیژن میوکارد افزایش یافته است (شکل ۱-۱۲ را ببینید).

پاسخ‌های هومئوستازی بدن به کاهش برون‌ده قلبی، بسیار مهم هستند؛ دستگاه عصبی سمپاتیک و محور رنین-آنژیوتانسین - آلدوسترون، عوامل اصلی در ظهور این پاسخ‌ها می‌باشند آنها در شکل ۲-۱۳ خلاصه شده‌اند. افزایش حجم خون به ادم محیطی، احتقان ریوی و افزایش کشش سلول‌های میوکارد در انتهای دیاستول می‌انجامد؛ بزرگی قلب (کاردیومگالی)، (یک پاسخ جبرانی کندتر است که حداقل تا حدودی در اثر افزایش فعالیت سمپاتیک و آنژیوتانسین II می‌باشد) شایع است. هرچند این پاسخ‌های جبرانی ممکن است موقتاً برون‌ده قلبی را بهبود بخشد (نقطه C در شکل ۱-۱۳)، هم‌زمان بار قلب را افزایش می‌دهد؛ در نتیجه، عملکرد قلب در درازمدت کاهش می‌یابد؛ آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) پاسخی است که دیرتر رخ می‌دهد و موجب کاهش تعداد میوسیت‌های فعال و جایگزینی آنها با بافت همبند می‌شود. شواهد نشان می‌دهند کاتکولامین‌ها، آنژیوتانسین II، و آلدوسترون نقش مستقیم

1- eplerenone



شکل ۱-۱۳. منحنی عملکرد بطنی (فرانک - استارلینگ). محور افقی می‌تواند هر معیاری از پیش بار اعم از طول سلول میوکارد در پایان دیاستول، فشار پرشدگی، فشار گوه‌ای مویرگهای ریوی یا پارامترهای دیگر باشد. محور عمودی معیاری از کار مفید خارجی قلب می‌باشد مثل: برون‌ده قلبی، حجم ضربه‌ای و غیره. در نارسایی قلبی، برون‌ده قلبی به ازای هر طول از سلولهای میوکارد کاهش می‌یابد و قلب گشاد می‌شود، زیرا کسر تخلیه کاهش یا فشار پرشدگی افزایش می‌یابد (یا هر دو). در نتیجه، قلب از نقطه A به نقطه B می‌رود. تخلیه جبرانی سمپاتیک یا درمان مؤثر به قلب اجازه می‌دهد که خون بیشتری تخلیه کند و در نتیجه، قلب به نقطه C در منحنی میانی می‌رود.

شکل ۲-۱۳. پاسخ‌های جبرانی که در نارسایی قلبی روی می‌دهد. این پاسخ‌ها نقش مهمی در پیشرفت بیماری ایفا می‌کند. پیکان‌های منقطع نشان‌دهنده تعامل بین سیستم‌های سمپاتیک و رنین - آنژیوتانسین هستند.

صورت تحمل بیمار، یک مسدودکننده بتا. اگر اختلال عملکرد سیستم قلبی شدید باشد، دیژیتال ممکن است مفید باشد. نزیتریتاید^۱ (یک نوع نوترکیب پپتید ناتریوریتیک مغزی) اثر گشادکنندگی عروق و دیورز داشته و تأکید زیادی برای تجویز آن در نارسایی حاد می‌شود.

گلیکوزیدهای قلبی

گلیکوزیدهای دیژیتالی دیگر داروی خط اول برای درمان نارسایی قلب تلقی نمی‌شوند. با این حال چون در فصل دیگری از کتاب شرح داده نمی‌شوند، بحث خود را با این گروه دارویی آغاز می‌کنیم.

الف) داروی نمونه و فارماکوکینتیک

تمام گلیکوزیدهای قلبی کاردنولید هستند (یک هسته

بحث شده است.

درمان نارسایی احتقانی حاد در حال حاضر مشتمل است بر یک دیورتیک قوس هله، و در موارد بسیار شدید، یک داروی اینوتروپیک مثبت با اثر سریع (مانند یک آگونیست بتا یا مهارکننده فسفودی استراز)؛ داروهای متسع‌کننده عروق ممکن است در صورت نیاز برای بهینه‌سازی فشارهای پرشدگی و فشارخون به کار گرفته شوند. درمان نارسایی مزمن به بهترین نحو مشتمل است بر دیورتیک‌ها (اغلب یک دیورتیک قوس به علاوه اسپرونولاکتون)، به اضافه یک مهارکننده ACE، و در

جدول ۱-۱۳. مکانیسم‌ها و اهداف دارویی در نارسایی قلبی

کلاس دارویی یا مصرف	مثال‌های دارویی	مکانیسم‌ها	کاربرد در نارسایی قلبی
مهارکننده‌های $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$	دیگوکسین	افزایش Ca ، افزایش قدرت انقباضی قلب	نارسایی مزمن
مهارکننده‌های ناقل سدیم کلیوی	فورزماید، اسپرونولاکتون، سایر دیورتیک‌ها	کاهش پیش‌بار و پس‌بار	نارسایی حاد و مزمن
مهارکننده‌های ACE	کابتوپریل، غیره	کاهش پیش‌بار و پس‌بار، کاهش بازآرایی، غیره	نارسایی مزمن
آنتاگونیست‌های آدنورسپتور بتا	کارودیلول، غیره	کاهش پس‌بار، کاهش بازآرایی، غیره	نارسایی مزمن پایدار
متسع‌کننده‌های عروقی	نیتروپروساید	کاهش پیش‌بار و پس‌بار	نارسایی حاد
آگونیست‌های آدنورسپتور بتا	دوبوتامین، دوپامین	افزایش Ca ، افزایش قدرت انقباضی	نارسایی حاد
مهارکننده‌های فسفودی‌استراز	میلرینون	اتساع عروقی، افزایش قدرت انقباض	نارسایی حاد
پیتیدیناترینورتیک	نریتاید	اتساع عروقی، کاهش پیش‌بار و پس‌بار برخی اثرات دیورتیکی	نارسایی حاد

$\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ باعث افزایش اندکی در سدیم داخل سلولی می‌شود. افزایش سدیم، نیروی رانشی برای مبادلهٔ سدیم - کلسیم توسط مبادله‌کننده (NCX) را تغییر می‌دهد، به گونه‌ای که کلسیم کمتری از سلول خارج می‌گردد. کلسیم اضافی در رتیкулوم سارکوپلاسمیک ذخیره می‌شود و در هنگام آزادسازی، قدرت انقباض را افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های اثر دیگری برای دیژیتال پمپ پیشنهاد شده، ولی این‌ها احتمالاً به اندازهٔ مهار ATPase مهم نیستند. پیامدهای مهار $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ هم در عملکرد مکانیکی و هم در عملکرد الکتریکی قلب دیده می‌شوند. دیژیتال برون‌داد دستگاه اتونوم را نیز تغییر می‌دهد و این بر قابلیت‌های الکتریکی قلب اثر می‌گذارد.

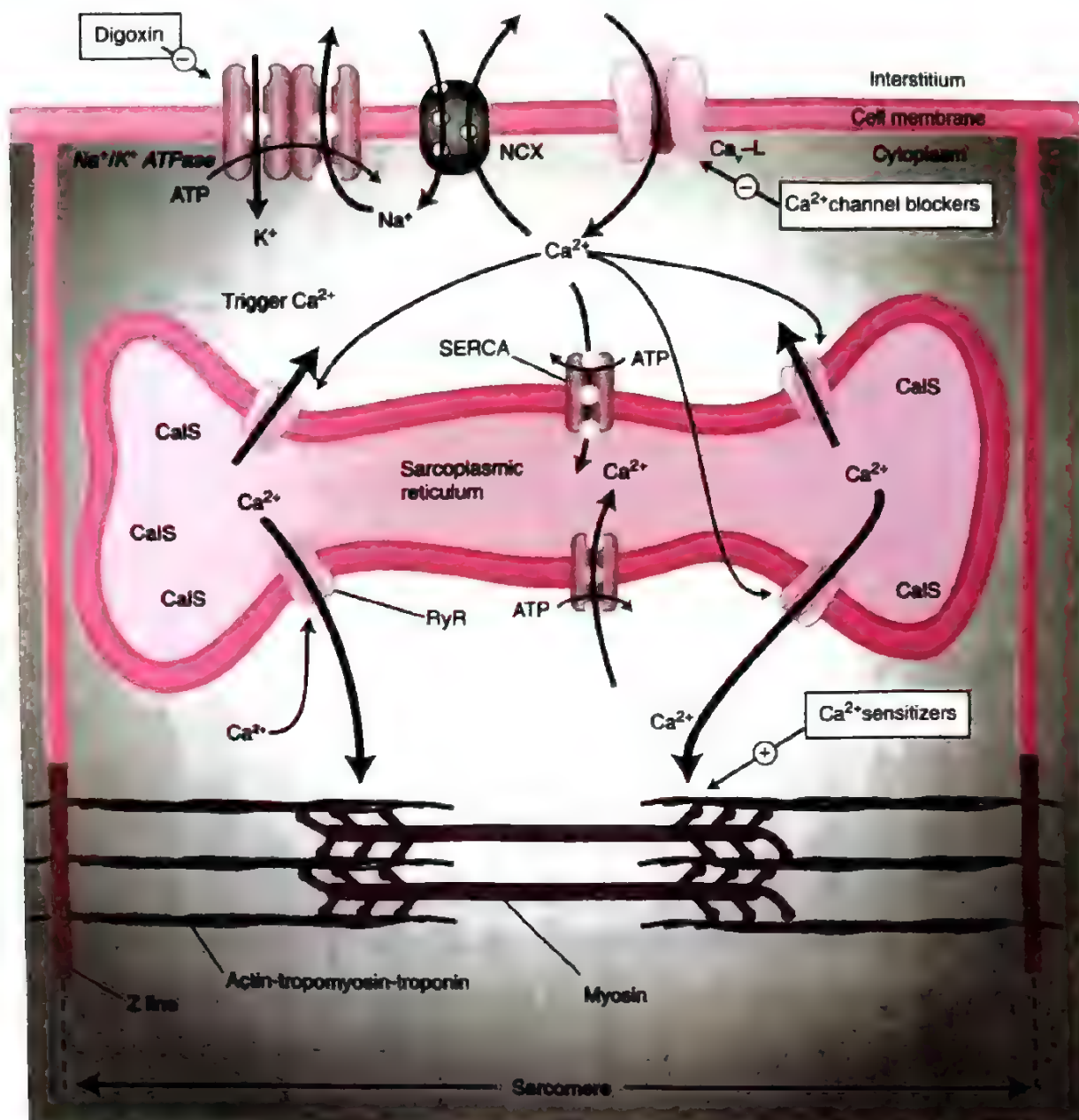
پ) اثرات قلبی

۱. اثرات مکانیکی - افزایش قدرت انقباضی قلب توسط

استروئید و یک حلقهٔ لاکتون دارند؛ به علاوه، اکثر آنها حاوی یک یا چند قند زاید هستند که به این علت گلیکوزید نام می‌گیرند. نام دیگر گلیکوزیدهای قلبی، "دیژیتال" می‌باشد، زیرا این داروها از گیاه انگشتانه^۱ به دست می‌آیند. دیگوکسین سردستهٔ این داروها و تنها دارویی است که به صورت رایج در ایالات متحده استفاده می‌شود. دیژیتوکسین یک مولکول بسیار مشابه اما طولانی‌اثرتر از دیگوکسین است که این دارو نیز از گیاه انگشتانه به دست می‌آید و امروزه از بازار دارویی آمریکا جمع شده است. فراهمی زیستی دیگوکسین به شکل خوراکی ۶۰ تا ۷۵ درصد و نیمه عمر آن ۳۶ تا ۴۰ ساعت می‌باشد. حذف دارو از راه دفع کلیوی (در حدود ۶۰٪) و متابولیسم کبدی (۴۰٪) می‌باشد.

ب) مکانیسم اثر

مهار $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ در غشاء سلولی (پمپ سدیم) به وسیله دیژیتال کاملاً ثابت شده و به نظر می‌رسد که مکانیسم بیوشیمیایی اثر اصلی دیژیتال می‌باشد (شکل ۳-۱۳). مهار



شکل ۳-۱۳. نموداری از یک سارکومر قلبی همراه با اجزای سلولی دخیل در فرآیند مزدوج‌سازی تحریک-انقباض و جایگاه‌های عملکرد چند دارو. عوامل دخیل در این فرآیند عبارتند از: ۱- Na^+/K^+ ATPase، ۲- مبادله‌کننده $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX)، ۳- کانال کلسیم وابسته به ولتاژ $\text{Ca}_v\text{-L}$ ، ۴- ناقل کلسیم (SERCA) در دیوارهٔ رتیکیلوم سارکوپلاسمیک (SR)، ۵- کانال آزادکنندهٔ کلسیم در رتیکیلوم سارکوپلاسمیک، RyR (گیرندهٔ ریانودین)؛ محل تعامل کلسیم با سیستم تروپونین-تروپومیوزین، CalS، calsequestrin، یک پروتئین متصل شونده به کلسیم در رتیکیلوم سارکوپلاسمیک.

کاهش ضربان قلب، پیش‌بار و پس‌بار، عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد (نقطهٔ C در شکل ۱-۱۳ در صورت طبیعی شدن منحنی عملکرد قلبی، ممکن است به نقطهٔ A نزدیک شود).

۲. اثرات الکتریکی — این اثرات عبارتند از پاسخ‌های

دیژیتال، به افزایش کسر تخلیهٔ بطن، کاهش اندازهٔ پایان دیاستولی و پایان سیستولی، افزایش برون‌ده قلبی، و افزایش خون‌رسانی به کلیه‌ها می‌انجامد. این اثرات مفید، اجازه‌ی کاهش پاسخ‌های جبرانی سمپاتیکی و کلیوی را که قبلاً بحث شد، می‌دهد. کاهش تون سمپاتیک بسیار مفید است و با

داروها به نحو چشمگیری در بدن تجمع می‌یابند و لذا نحوه تجویز و پایش آنها باید به دقت انجام شود.

۲. فیبریلاسیون دهلیزی - در فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی، کاهش سرعت هدایت یا افزایش مدت تحریک‌ناپذیری گره دهلیزی - بطنی مطلوب است، به گونه‌ای که ضربانات بطنی در حد سازگاری با پرشدگی و تخلیه مؤثر کاهش یابد. تأثیر مقلد پاراسمپاتیک دیژیتال، این اهداف را تأمین می‌کند، هر چند ممکن است دوز بالایی لازم باشد. سایر داروها برای تنظیم ضربان قلب عبارتند از مسدودکننده‌های بتا و مسدودکننده‌های کانال کلسیم، اما این داروها اثرات اینوتروپیک منفی دارند.

ث) تداخلات

کینیدین، به نحو اثبات شده‌ای پاکسازی^۱ دیگوکسین را کاهش می‌دهد و اگر دوز دیگوکسین تعدیل نشود، سطح سرمی دیگوکسین افزایش می‌یابد. چند داروی دیگر (مانند آمیودارون، وراپامیل) اثر مشابه دارند، لیکن تداخل با این داروها، اهمیت بالینی ندارد. سمیت دیگوکسین به ویژه آریتمی‌زایی آن در اثر هیپوکالمی، هیپومگنیزمی، و هیپرکلسمی افزایش پیدا می‌کند. دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدها که اغلب موارد در درمان نارسایی قلبی به کار می‌روند، ممکن است پتاسیم سرم را به شدت کاهش دهند و در نتیجه، زمینه برای مسمومیت با دیژیتال مهیا شود. استفراغ ناشی از دیژیتال ممکن است منیزیم سرم را کاهش داده و خطر مسمومیت را افزایش دهد. این تغییرات یونی در درمان مسمومیت با دیژیتال حایز اهمیت است.

ج) مسمومیت با دیژیتال

نشانه‌های اصلی مسمومیت با دیژیتال عبارتند از: آریتمی، تهوع، استفراغ و اسهال. به ندرت، گیجی یا توهم و اختلالات بینایی یا اندوکراین روی می‌دهد. آریتمی‌ها شایع و خطرناک هستند. مسمومیت مزمن حالت تشدید یافته تأثیر درمانی دارو است و در اثر تجمع بیش از حد کلسیم در سلول‌های قلبی روی می‌دهد (بیش‌بار کلسیم). این بیش‌بار کلسیم،

زودرس مقلد پاراسمپاتیک و پاسخ‌های دیررس آریتمی‌زا در جدول ۱-۱۳ خلاصه شده‌اند.

ا. پاسخ‌های زودرس - افزایش فاصله PR (در اثر کاهش سرعت هدایت دهلیزی - بطنی) و افزایش پهنای موج T اثرات شایع الکتروکاردیوگرافیک (ECG) هستند. تأثیر بر دهلیزها و گره AV عمدتاً پاراسمپاتیکی بوده (توسط عصب واگ واسطه‌گری می‌شوند) و به کمک آتروپین می‌توان آن را تا حدودی مسدود کرد. افزایش زمان تحریک‌ناپذیری گره AV در فلاتر یا فیبریلاسیون دهلیزی بسیار مهم است، زیرا تحریک‌ناپذیری گره AV، سرعت انقباضات بطنی را در این آریتمی‌ها تعیین می‌کند. دیژیتال سرعت انقباضات بطنی را کاهش می‌دهد. QT کوتاه، T معکوس و نزول قطعه ST ممکن است بعداً دیده شود.

ب. پاسخ‌های سمیتی - افزایش خودکاری (اتوماتیسم) در اثر افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، مهم‌ترین تظاهر سمیت دیژیتال است. افزایش بار کلسیم داخل سلولی منجر به پس‌دپلاریزاسیون‌های تأخیری می‌شود که می‌تواند اکستراسیستول، تاکیکاردی یا فیبریلاسیون را در هر بخشی از قلب ایجاد کند. در بطن‌ها، اکستراسیستول‌ها به شکل ضربانات زودرس بطنی (PVBs) دیده می‌شوند. هرگاه به ازای یک ضربان بطنی طبیعی، یک ضربان پیش‌رس بطنی به شکل ۱ به ۱ وجود داشته باشد، به آن ریتم دوقلو (bigeminy) می‌گویند (شکل ۴-۱۳).

ت) کاربردهای بالینی

۱. نارسایی احتقانی قلب - دیژیتال داروی اینوتروپیک مثبت سنتی است که در درمان نارسایی احتقانی مزمن قلب به کار می‌رود. با این حال، مطالعات دقیق بالینی نشان داده که هرچند دیژیتال عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد (علائم بالینی را کاهش می‌دهد)، طول عمر بیمار را افزایش نمی‌دهد. سایر داروها (مانند دیورتیک‌ها، مهارکننده‌های ACE، گشادکننده‌های عروق) ممکن است به همان اندازه مؤثر و با عوارض کمتر همراه باشند و برخی از این داروها، طول عمر بیماران را افزایش می‌دهد (ادامه بحث را ببینید). از آنجایی که نیمه‌عمر گلیکوزیدهای قلبی طولانی است، این

جدول ۲-۱۳. اثرات اصلی گلیکوزیدهای قلبی بر عملکردهای الکتریکی قلب.

Variable	Tissue		
	Atrial Muscle	AV Node	Purkinje System, Ventricles
Effective refractory period	↓ (PANS)	↑ (PANS)	↓ (Direct)
Conduction velocity	↑ (PANS)	↓ (PANS)	Negligible
Automaticity	↑ (Direct)	↑ (Direct)	↑ (Direct)
Electrocardiogram before arrhythmias	Negligible	↑ PR interval	↓ QT interval; T-wave inversion; ST-segment depression
Arrhythmias	Atrial tachycardia, fibrillation	AV nodal tachycardia, AV blockade	Premature ventricular beats, bigeminy, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation

AV, atrioventricular; PANS, parasympathomimetic actions; direct, direct membrane actions.

مهار می‌کند و ممکن است نیازمند کارگذاری ضربان‌ساز الکترونیک باشیم. تجویز داروهای ضدآریتمی در چنین بیمارانی خطرناک است.

۳. **آنتی‌بادی‌های ضد دیگوکسین** آنتی‌بادی‌های ضد دیگوکسین (قطعات Fab، دیژیباند)^۱ بسیار مؤثر هستند و همیشه اگر سایر اقدامات موفقیت‌آمیز نباشد، باید استفاده شوند. این آنتی‌بادی‌ها، علاوه بر مسمومیت با دیگوکسین، در مسمومیت با اکثر گلیکوزیدهای قلبی مفید هستند و جان بیمار را نجات می‌دهند.

حفظ مهارت: محاسبه دوز نگهدارنده

(فصل ۳ را ببینید)

دیگوکسین پنجمه درمانی بارکی دارد و دوز آن را باید به دقت تعیین کرد. حداقل غلظت مؤثر این دارو در حدود 1 ng/mL است. در حدود 60% آن از طریق ادرار دفع و مابقی در کبد متابولیزه می‌شود. پاکسازی طبیعی دیگوکسین در یک فرد 70 کیلوگرمی، 1 mL/h مهم توزیع 500 L و فراهمی زیستی 70% است. اگر عملکرد کلیوی در یک بیمار 70 کیلوگرمی، 30% مقادیر طبیعی باشد، دوز نگهدارنده روزانه از راه خوراکی باید چه میزان باشد تا سطح پلاسمایی 1 ng/mL حاصل شود؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

اتوماتیسیته غیرطبیعی و آریتمی‌ها را ایجاد می‌کند (جدول ۲-۱۳).

مسمومیت حاد و شدید در اثر مصرف عمدی یا سهوی دوز بالای دیگوکسین، به سرکوب قلبی منجر به ایست قلبی می‌انجامد (نه تاکیکاردی یا فیبریلاسیون).

درمان مسمومیت با دیژیتال شامل اقدامات چند مرحله‌ای به صورت زیر است:

۱. اصلاح کمبود پتاسیم یا منیزیم – اصلاح کمبود پتاسیم

(مثلاً در اثر مصرف دیورتیک) در مسمومیت مزمن مفید است. مسمومیت خفیف در اغلب موارد، با حذف یک یا دو دوز دیژیتال و تجویز پتاسیم خوراکی یا تزریقی بهبود می‌یابد. در مسمومیت حاد و شدید (مثلاً در تلاش برای خودکشی)، معمولاً هیپرکالمی شدید روی می‌دهد و نباید از مکمل پتاسیم استفاده کرد.

۲. داروهای ضدآریتمی – اگر افزایش اتوماتیسیته شدید

باشد و به اصلاح پتاسیم سرم جواب ندهد، از داروهای ضدآریتمی می‌توان استفاده کرد. داروهایی که قدرت انقباض قلب را خیلی مختل نمی‌کنند (مانند لیدوکائین یا فنی‌توئین) ترجیح داده می‌شوند، اما داروهایی نظیر پروپرانولول نیز با موفقیت به کار رفته‌اند. مسمومیت حاد و شدید معمولاً تمام سلول‌های ضربان‌ساز را به شدت

قلب را کاهش می‌دهند. هرچند این داروها مستقیماً اثر اینوتروپیک مثبت ندارند اما ترشح آلدوسترون، احتباس آب و نمک، و مقاومت عروقی را کاهش می‌دهند (فصل ۱۱). امروزه این داروها به همراه دیورتیک‌ها، در خط اول درمان نارسایی مزمن قلب قرار دارند. آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین (مانند **لوزارتان**) احتمالاً فواید مشابه مهارکننده‌های ACE (مثل **کاپتوپریل**) دارند، اما هنوز مطالعات گسترده در این زمینه انجام نشده است.

پ) آگونیست‌های انتخابی β_1

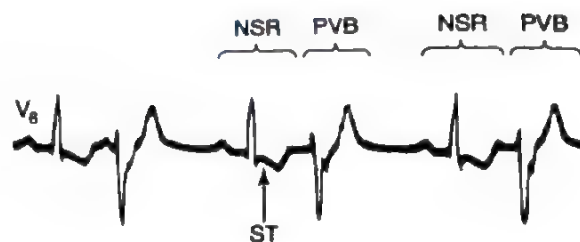
دوبوتامین و دوپامین در بسیاری از افراد مبتلا به نارسایی حاد که عملکرد سیستمی بسیار نامناسب دارند، مفید هستند (فصل ۹). با این حال، این داروها برای نارسایی مزمن مفید نیستند، زیرا نسبت به اثر آنها تحمل ایجاد می‌شود، از راه خوراکی کارایی ندارند، و تأثیر آریتمی‌زای قوی دارند.

ت) آنتاگونیست‌های گیرنده بتا

مطالعات درازمدت نشان داده که چندین مسدودکننده بتا (**کارودیلول**، **لابتالول**، **متوپرولول**، فصل ۱۰)، پیشرفت نارسایی قلبی مزمن را کاهش می‌دهند. از مدت‌ها قبل، این فایده مسدودکننده‌های بتا در افراد مبتلا به کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک شناخته شده بود، ولی اخیراً در بیماران فاقد کاردیومیوپاتی نیز مشاهده شده است. **نیبوتولول**، یک مسدودکننده جدید بتا با خاصیت گشادکنندگی عروق در مرحله تحقیقاتی برای درمان نارسایی قلب قرار دارد. مسدودکننده‌های بتا در نارسایی حاد مفید نیستند، و اگر اختلال عملکرد سیستمی شدید باشد، ممکن است مضر باشند.

ث) مهارکننده‌های فسفودی‌استراز

میلرینون نماینده‌های اصلی این گروه کم کاربرد است. در گذشته **تئوفیلین** (به شکل نمک خود، **آمینوفیلین**) به طور رایج برای درمان نارسایی حاد به کار می‌رفت. این داروها با مهار تخریب cAMP توسط فسفودی‌استراز، غلظت آن را افزایش می‌دهند و همانند آگونیست‌های بتا، کلسیم را در داخل سلول‌های میوکارد افزایش می‌دهند. به علاوه، مهارکننده‌های فسفودی‌استراز، عروق را متسع می‌کنند که



شکل ۴-۱۳. منحنی الکتروکاردیوگرافی که نشانگر ریتم دو قلو در اثر مصرف دیژیتال است. کمپلکس‌هایی که با NSR مشخص شده، نشانگر ریتم سینوسی طبیعی است؛ یک موج T معکوس و افت قطعه ST مشاهده می‌شود. کمپلکس‌هایی که با PVB مشخص شده، نشانگر ضربانات پیش‌رس بطنی است.

سایر داروهایی که در نارسایی احتقانی قلب به کار می‌روند

سایر داروهایی که در نارسایی قلبی به کار می‌روند، عبارتند از: دیورتیک‌ها، مهارکننده‌های ACE، مقلدهای سمپاتیکی انتخابی β_1 مسدودکننده‌های بتا، مهارکننده‌های فسفودی‌استراز، و داروهای گشادکننده عروق.

الف) دیورتیک‌ها

مدرها درمان خط اول هم برای نارسایی سیستمی و هم برای نارسایی دیاستولی قلب هستند و در نارسایی قلبی قبل از دیژیتال و سایر داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند. **فوروزماید** برای کاهش فوری احتقان ریوی و ادم شدید همراه با نارسایی حاد قلبی و برای نارسایی متوسط یا شدید مزمن بسیار مفید است. تیازیدهای مثل **هیدروکلروتیازید** گهگاه برای درمان نارسایی مزمن خفیف کافی می‌باشند. مطالعات بالینی حاکی از آن است بر خلاف سایر دیورتیک‌ها که **اسپیرنولاکتون** و **اپلرنون** (مدرهای آنتاگونیست آلدوسترون) فواید طولانی‌مدت قابل توجهی داشته و می‌توانند در نارسایی مزمن، مرگ و میر را کاهش دهند. برای کسب دیورتیک‌ها در فصل ۱۵ بحث شده‌اند.

ب) آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین

این داروها از کارافتادگی و مرگ و میر ناشی از نارسایی مزمن

سوالات

۱-۲. یک مرد ۷۳ ساله با پاسخ ناکافی به سایر داروها، بعلت ابتلا به نارسایی قلبی، دیگوکسین دریافت می‌کند. او دارای ریتم سینوسی نرمال و ضربان قلب ۸۸ و فشار خون ۱۳۵/۸۵ میلی‌متر جیوه است.

۱. کدام یک از گزینه‌های زیر اثبات شده‌ترین مکانیسم عملکرد سودمند گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد؟

الف) کاهش برداشت کلسیم توسط رتیکولوم سارکوپلاسمیک

ب) افزایش ساخت ATP

ج) اصلاح در مولکول اکتین

د) افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی در سیستول

ه) مسدود ساختن گیرنده‌های بتای قلب

۲. پس از آنکه بیمار ۳ هفته دیگوکسین مصرف کرد، با آریتمی قلبی به بخش فوریت‌ها آورده شد. کدام یک از موارد زیر، بیشتر عامل آریتمی‌زایی دیگوکسین است؟

الف) افزایش تخلیه پارسمپاتیک

ب) افزایش کلسیم داخل سلولی

ج) کاهش تخلیه سمپاتیک

د) کاهش ATP داخل سلولی

ه) افزایش پتاسیم خارج سلولی

۳. یک بیمار که به دلیل نارسایی قلبی مزمن و فیبریلاسیون دهلیزی چندین سال دیگوکسین مصرف کرده، برای درمان یک بیماری دیگر، به تجویز آتروپین نیاز دارد. آتروپین کدام یک از اثرات دیگوکسین (در غلظت‌های درمانی خونی) را به طور کامل مهار می‌کند؟

الف) کاهش اشتها

ب) سردرد

ج) افزایش قدرت انقباض دهلیزها

د) افزایش فاصله PR در ECG

ه) تکیکاردی

۴. یک زن ۶۵ ساله به دلیل انفارکتوس بطن چپ در CCU بستری شده است. اگر این بیمار به نارسایی احتقانی حاد و شدید همراه با ادم ریوی بدون ادم اندام‌ها دچار شود، کدام یک از داروهای زیر مفیدتر خواهد بود؟

الف) دیگوکسین

ب) فوروزماید

ممکن است مسؤول بخش عمده‌ای از اثرات مفید این داروها باشد. غلظت بالای این داروها ممکن است حساسیت پروتئین‌های انقباضی را به کلسیم افزایش دهد اما می‌تواند باعث ایجاد آریتمی هم بشود. این داروها را نباید در نارسایی مزمن تجویز کرد، زیرا عوارض و مرگ و میر را افزایش می‌دهند.

ج) داروهای گشادکننده عروق

نیتروپروساید یا نیتروگلیسرین اغلب برای درمان نارسایی احتقانی حاد و شدید به کار می‌رود. این داروها با تعدیل بازگشت وریدی (پیش‌بار) و کاهش مقاومت در برابر تخلیه بطن (پس‌بار)، اندازه قلب را کاهش و کارایی قلب را افزایش می‌دهند. تجویز این داروها در برخی افراد بسیار مؤثر است، بویژه در بیمارانی که افزایش پس‌بار نقش مهمی در ایجاد نارسایی آنها داشته است (مثلاً فشارخون بالا در افرادی که به تازگی به انفارکتوس میوکارد دچار شده‌اند). نزیریتاید، یک پپتید ناتریوریتیک، عمدتاً موجب گشاد شدن عروق می‌گردد هرچند بر افزایش دفع ادراری سدیم هم مؤثر است. این دارو به شکل تزریق مداوم وریدی و فقط برای نارسایی حاد تجویز می‌شود. نزیریتاید سمیت کلیوی قابل توجهی دارد و باید عملکرد کلیوی حین تجویز آن پایش شود. نارسایی مزمن قلب گاهی به گشادکننده‌های خوراکی عروق مثل هیدرالازین و ایزوسورباید دی‌نیترات (یا هر دو) به خوبی پاسخ می‌دهد و نشان داده شده که ترکیب این دو دارو در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار باعث کاهش مرگ و میر شده است. مسدودکننده‌های کانال کلسیم (مثل وراپامیل) در درمان نارسایی قلبی هیچ جایگاهی ندارند.

د) درمان غیردارویی

جراحی‌های متعددی برای برداشتن نواحی بدون عملکرد عضله قلب امتحان شده‌اند و نتایج مختلفی داشته‌اند. در بیمارانی که QRS طولانی داشتند هماهنگ ساختن انقباض بطن راست و چپ به وسیله یک ضربان‌ساز، مفید بوده است. مبتلایان به بیماری شریان کرونری و نارسایی قلبی ممکن است پس از خون‌رسانی مجدد کرونری بهبود عملکرد سیستولی را تجربه کنند.

ج) مینوکسیدیل

د) پروپرانولول

ه) اسپرونولاکتون

۵. زنی ۷۲ ساله به نارسایی قلبی مزمن مبتلا می‌باشد. کدام

یک از داروهای نام برده شده در گزینه‌ها با کاهش مرگ و

میر در نارسایی احتقانی مزمن قلب همراه بوده است؟

الف) آتنولول

ب) دیگوکسین

ج) دوبوتامین

د) فوروزماید

ه) اسپرونولاکتون

۶. کدام یک از ردیف‌ها در جدول زیر، تأثیر دوز درمانی کامل

دیگوکسین را بر گره AV و ECG به درستی نشان

می‌دهد؟

الف) آتنولول

ب) کاپتوپریل

ج) کارودیلول

د) دیگوکسین

ه) دیلتیازم

و) دوبوتامین

ز) انالاپریل

ح) فوروزماید

ط) متوپرولول

ی) اسپرونولاکتون

۹. کدام یک از داروهای زیر، طول عمر بیماران مبتلا به

نارسایی احتقانی مزمن را افزایش می‌دهد، ولی اثر

اینوتروپیک منفی بر قدرت انقباض قلب دارد؟

الف) کارودیلول ب) دیگوکسین

ج) دوبوتامین د) انالاپریل

ه) فوروزماید

۱۰. یک بچه ۵ ساله بعلت توقف عملکرد گره سینوسی با

ضربان بطنی ۳۵ عدد در دقیقه به بخش فوریت‌ها آورده

شده است. قوطی خالی قرص دیگوکسین عمویش در

محل بازی این کودک یافت شد. کدام یک از موارد زیر،

داروی انتخابی برای درمان مسمومیت شدید با دیگوکسین

می‌باشد؟

الف) آنتی‌بادی‌های ضد دیگوکسین

ب) تزریق وریدی لیدوکائین

ج) تزریق وریدی منیزیم

د) فنی‌توئین خوراکی

ه) پتاسیم خوراکی

زمان

تحریک‌ناپذیری

ردیف	AV	فاصله QT	موج T
الف	افزایش	افزایش	طبیعی
ب	افزایش	کاهش	معکوس
ج	کاهش	افزایش	طبیعی
د	کاهش	کاهش	طبیعی
ه	کاهش	افزایش	معکوس

۷. کدام یک از داروهای زیر، تأثیر اینوتروپیک مثبت از نظر

بالینی یا حایز اهمیت از نظر فیزیولوژیک دارند؟

الف) کاپتوپریل

ب) دوبوتامین

ج) انالاپریل

د) لوزارتان

ه) نزیپیتاید

۸. یک مرد ۶۸ ساله با سابقه نارسایی قلبی مزمن به

تعطیلات می‌رود و رژیم کم نمک خود را ترک می‌کند سه

روز بعد او دچار تنگی نفس شدید می‌شود و در بخش

اورژانس بیمارستان محلی با ادم ریه شدید بستری

می‌شود. داروی خط اول انتخابی در بیشتر موارد عدم

جبران حاد در بیماران با نارسایی قلبی مزمن کدام است؟

پاسخ‌ها

۱. دیژیتال‌ها باعث کاهش برداشت کلسیم توسط شبکه

سارکوپلاسمی افزایش سنتز ATP یا تغییر مولکول اکٲین

نمی‌شوند. گیرنده‌های آدرنرژیک قلب مسدود متأثر

نمی‌شوند و دقیق‌ترین گزینه در توصیف مکانیسم

دیژیتال در این فهرست افزایش کلسیم داخل سلولی به

طور غیرمستقیم توسط مهار Na^+/K^+ ATPase و

افزایش سدیم سیتوپلاسمی می‌باشد. پاسخ گزینه د

است.

"ب" است.

۸. هم در نارسایی سیستولی و هم در نارسایی دیاستولی قلب درمان انتخابی اول معمولاً فوروزماید است. پاسخ گزینه "ح" می‌باشد.

۹. چندین داروی مسدودکننده بتا (از جمله کارودیلول) طول عمر بیماران مبتلا به نارسایی قلبی را افزایش می‌دهند، هرچند اثر اینوتروپیک منفی بر قلب دارند. تأثیر مفید آنها ناشی از مکانیسم‌های دیگر است و حداقل یک داروی مسدودکننده بتا از نشان دادن هرگونه سودمندی از نظر مرگ و میر عاجز بوده است. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. داروی انتخابی در مسمومیت شدید با هر گلیکوزید قلبی، آنتی‌بادی ضددیگوکسین (Digibind) است. سایر داروهای نام برده شده در مسمومیت‌های متوسط که همراه با افزایش خودکاری (اتوماتیسم) قلب می‌باشد به کار می‌روند. پاسخ گزینه "الف" است.

پاسخ حفظ مهارت: محاسبه دوز نگهدارنده

(فصل ۳ را ببینید)

$$\text{غلظت پلاسمای} \times \text{پاکسازی} = \text{دوز نگهدارنده}$$

فراموشی زیستی

دوز نگهدارنده در یک بیمار با عملکرد کلیوی طبیعی برابر است با:

$$\frac{V(L/h) \times 1 (ng/mL)}{0.7} = 10 \mu g/L \times 24h/d$$

$$= 240 \mu g/d = 0.24 mg/d$$

لذا در بیمار مورد نظر عملکرد کلیه فقط ۳۰٪ مقادیر طبیعی است، پس دوز نگهدارنده برابر است با:

پاکسازی تام =

$$= (پاکسازی کلیه [0.3]) + (پاکسازی کلیوی [290]) \times 0.3 = 0.3 \times 290 + 0.3 \times 10 = 0.93$$

$$پاکسازی (م) = 1/26 L/h + 2/18 L/h = 3/06 L/h$$

$$= \frac{3/06 L/h \times 1 \mu g/L}{0.7}$$

$$5/8 \mu g/h = 139 \mu g/d = 0.14 mg/d$$

۲. اثرات دیژیتال شامل افزایش فعالیت واگ بر قلب (ایجاد آریتمی نمی‌کند) و افزایش کلسیم داخل سلولی است که موجب اضافه بار کلسیم می‌شود که مهم‌ترین نقش را در مسمومیت دارد. کاهش تخلیه سمپاتیک و افزایش پتاسیم و منیزیم خارج سلولی احتمال آریتمی‌زایی دیژیتال را کم می‌کنند. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. مسدودکننده‌های موسکارینی (مانند آتروپین) تأثیر مقلد پاراسمپاتیک دیژیتال را مهار می‌کنند. تنها اثر مقلد پاراسمپاتیک در این فهرست، افزایش فاصله PR در اثر کاهش سرعت هدایت دهلیزی - بطنی می‌باشد. پاسخ گزینه "د" است.

۴. نارسایی احتقانی حاد و شدید همراه با ادم ریوی، به یک داروی گشادکننده عروق نیاز دارد که فشار داخل عروقی ریه‌ها را کاهش دهد. فوروزماید در نارسایی حاد، چنین اثری دارد. ادم ریوی شامل جابجایی مایع از فضای داخل عروقی به ریه‌ها نیز می‌شود. مینوکسیدیل فشار شریانی را کاهش و ضربان قلب را به شدت افزایش می‌دهد. دیگوکسین شروع اثر کندی دارد و اثرات گشادکنندگی عروق ندارد. اسپرونولاکتون در نارسایی مزمن مفید است، ولی در نارسایی حاد ریه به کار نمی‌رود. اتساع عروق ریوی و برداشتن مایع ادم با دیورز توسط فوروزماید به انجام می‌رسند. پاسخ گزینه "ب" است.

۵. از میان داروهایی که نام برده شده فقط اسپرونولاکتون با کاهش مرگ و میر در این بیماری شدیداً کشنده همراه بوده است. دیگوکسین، دوبوتامین، و فوروزماید برای درمان علائم به کار می‌روند. پاسخ گزینه "ه" می‌باشد.

۶. دیژیتال زمان تحریک‌ناپذیری گره AV را افزایش می‌دهد که یک اثر مقلد پاراسمپاتیک است. اثرات آن بر بطن‌ها مشتمل است بر کوتاه شدن پتانسیل عمل و فاصله QT و تغییر در ریلاریزاسیون همراه با معکوس شدن موج T. پاسخ گزینه "ب" است.

۷. هر چند مهارکننده‌های ACE (مثل کاپتوپریل، انالاپریل)، و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (مثل لوزارتان) در درمان نارسایی قلب بسیار مفید هستند، تأثیر اینوتروپیک مثبت بر قلب ندارند. نزیبرتاید یک داروی گشادکننده عروق با اثرات دیورتیک و سمیت کلیوی است. دوبوتامین یک آگونیست آدرنوسپتور انتخابی β_1 است. پاسخ گزینه

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- راهبردها و گروه‌های دارویی اصلی در درمان نارسایی حاد و مزمن قلب را نام ببرید.
- مکانیسم اثر احتمالی دیژیتال و اثرات اصلی آن را شرح دهید. توضیح دهید که چرا دیگر دیژیتال به عنوان داروی خط اول برای نارسایی مزمن قلبی قلمداد نمی‌شود.
- ماهیت و مکانیسم عوارض قلبی دیژیتال را شرح دهید.
- برخی از داروهای اینوتروپیک مثبت به غیر از دیژیتال را نام ببرید که در درمان نارسایی قلب استفاده می‌شوند.
- اثرات مفید دیورتیک‌ها، داروهای متسع‌کننده عروق، مهارکننده‌های ACE و سایر داروهای فاقد اینوتروپی مثبت را در نارسایی قلب توضیح دهید.

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی

زیرگروه	ساز و کار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت و اخطار
مدرها				
فوروزماید، سایر دیورتیک‌های لوپ	پیش‌بار و ادم را با اثر ادرارآوری قوی روی بازوی صعودی ضخیم نفرون کاهش می‌دهد؛ اثر گشادکنندگی روی عروق ریه دارد	نارسایی حاد و مزمن قلب، به ویژه ادم حاد ریوی؛ سایر وضعیت‌های همراه با ادم، هیپرکلسمی (فصل ۱۵)	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۲ تا ۴ ساعت	سمیت گوش؛ کمبود حجم مایعات بدن، هیپوکالمی
اسپیرونولاکتون	آنتاگونیست آلدوسترون در کلیه به علاوه کاهش مرگ و میر به طریق نامعلوم	نارسایی مزمن قلبی، آلدوسترون‌نیم	خوراکی مدت اثر: ۲۴ تا ۴۸ ساعت	هیپرکالمی، بزرگی پستان‌ها (ژنیکوماستی)

ایپرنون: مشابه اسپرونولاکتون اما فاقد اثرات آن در بزرگ کردن پستان‌ها.

مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های گیرنده

کاپتوپریل	آتریم میدل آنژیوتانسین را مسدود می‌کند تمام سطوح را کاهش می‌دهد، تون عروقی و ترشح آلدوسترون را کاهش می‌دهد، مرگ و میر را کم می‌کند.	نارسایی قلبی، فشارخون بالا، دیابت	خوراکی؛ نیمه عمر کوتاه اما دوزهای بالا استفاده می‌شود مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	سرفه، آسیب کلیه، هیپرکالمی، در حاملگی کنتراندیکه است.
-----------	---	-----------------------------------	---	---

بنزاپریل، انالاپریل، سایرین: مشابه کاپتوپریل

لوزارتان، کاندزارتان، سایرین: مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (فصل ۱۱ را ببینید)

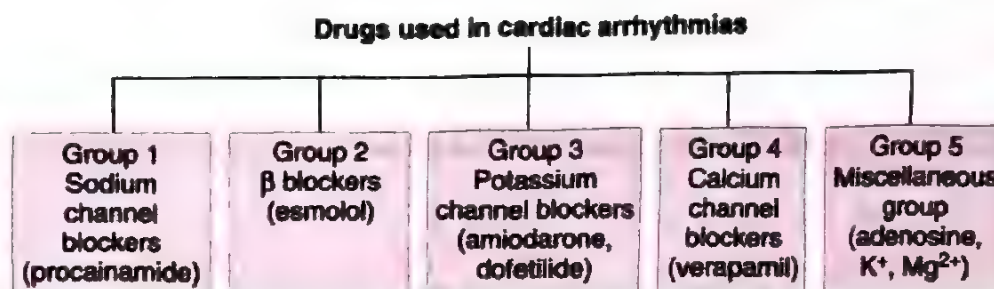
داروهای اینوتروپ مثبت

گلیکوزیدهای قلبی؛ دیگوکسین	پمپ سدیم Na^+/K^+ ATPase را مهار و Na^+ داخل سلولی را افزایش می‌دهد، در نتیجه خروج Ca^{2+} را کاهش و قدرت انقباضی قلب را افزایش می‌دهد	نارسایی قلبی مزمن، آریتمی‌های گری	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۴۰ ساعت	آریتمی زلا، تهوع، استفراغ، اسهال، تغییرات بینایی و اندوکراین (نادر)
مقلدهای سمپاتیک؛ سمپاتیک؛ دیوبتاتامین	مقلدهای سمپاتیک انتخابی β_1 و cAMP و قدرت انقباض را افزایش می‌دهد	نارسایی قلبی حاد	تزریقی مدت اثر: چند دقیقه	آریتمی

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
مسدودکننده‌های بتا				
کارودیلول، متوپرولول، بیزوپرولول	کاهش مرگ و میر با سازوکار نامعلوم، احتمالاً به علت کاهش بازآرایی	نارسایی مزمن قلب	خوراکی مدت اثر متغیر (فصل ۱۰ را ببینید)	سرکوب عملکرد قلب (فصل ۱۰ را ببینید)
گشادکننده‌های عروق				
نیتروپروساید	اتساع سریع و قدرتمندانه عروق، کاهش پیش‌بار و پس‌بار	نارسایی قلبی حاد شدید و جبران نشده	فقط از راه وریدی مدت اثر: چند دقیقه	افت شدید فشارخون؛ سمومیت با تیوسیانات و سیانید
هیدرالازین، ایزوسورباید دی‌نیترات	کاهش مرگ و میر با سازوکار نامعلوم	نارسایی قلبی مزمن در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار	خوراکی	سر درد، تاکیکاردی
نزیرتاید	پمپ‌تید ناستریتوریک دهلیزی، مدر	نارسایی قلبی حاد شدید و جبران نشده	تزریقی مدت اثر: چند دقیقه	آسیب کلیوی، افت فشارخون

آریتمی‌های قلبی، شایع‌ترین علت مرگ در افراد دارای سابقهٔ انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی مرحلهٔ انتهایی هستند. همچنین آریتمی‌ها خطرناک‌ترین تابلوی مسمومیت با دیژیتال هستند و ممکن است در پی بیهوشی، هیپرتیروئیدی و اختلالات الکترولیتی روی دهند. داروهای ضدآریتمی به پنج گروه یا ردهٔ اصلی تقسیم می‌شوند، اما اکثر آنها شاخص درمانی بسیار پایینی دارند و در صورت امکان استفاده، درمانهای غیردارویی (شوگ قلبی، ضربان‌ساز، دفیبریلاتور کاشتنی) بر آنها ترجیح داده می‌شوند.



تعریف، آریتمی (یا دیس‌ریتمی) به هر نوع ریتمی به جز ریتم سینوسی طبیعی گفته می‌شود.

خودکاری^۱ غیرطبیعی و هدایت غیرطبیعی
(بازچرخش) دو مکانیسم اصلی برای ایجاد آریتمی هستند. اختلالات هدایتی شامل هدایت بازچرخش^۲ و با شیوع کمتر، بلوک کامل است. چند آریتمی مهم از نظر بالینی عبارتند از: **فلاتر دهلیزی، فیبریلاسیون دهلیزی، بازچرخش** (reentry) در گره دهلیزی - بطنی (نوع شایع تاکیکاردی فوق بطنی یا SVT)، **ضربانات پیش‌رس بطنی (PVB)**، **تاکیکاردی بطنی (VT)** و **فیبریلاسیون بطنی (VF)**. مثال‌های ثبت الکتروکاردیوگرافیک از ریتم سینوسی طبیعی و برخی آریتمی‌های شایع در شکل ۲-۱۴ نشان داده

پاتوفیزیولوژی

الف) ماهیت آریتمی

عملکرد الکتریکی طبیعی قلب (ریتم طبیعی سینوسی، NSR) به تولید یک تکانه در ضربان‌ساز طبیعی (گره سینوسی - دهلیزی [SA]) و هدایت آن از طریق عضلهٔ دهلیزی، گره دهلیزی - بطنی (AV)، و دستگاه هدایتی پورکنز به عضلهٔ بطنی بستگی دارد (شکل ۱-۱۴) که نهایتاً در آجا پس از فعال کردن تمام میوسیت‌ها به کار خود خاتمه می‌دهند. یک ایمپالس جدید باید از گره سینوسی دهلیزی منشأ بگیرد تا پتانسیل عمل هدایت بعدی را ایجاد نماید. ضربان‌سازی و هدایت طبیعی، به پتانسیل‌های عمل طبیعی (وابسته به عملکرد طبیعی کانال‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم) تحت هدایت مناسب دستگاه اتونوم نیاز دارد. لذا طبق

1- automaticity

2- reentrant

واژه‌های کلیدی

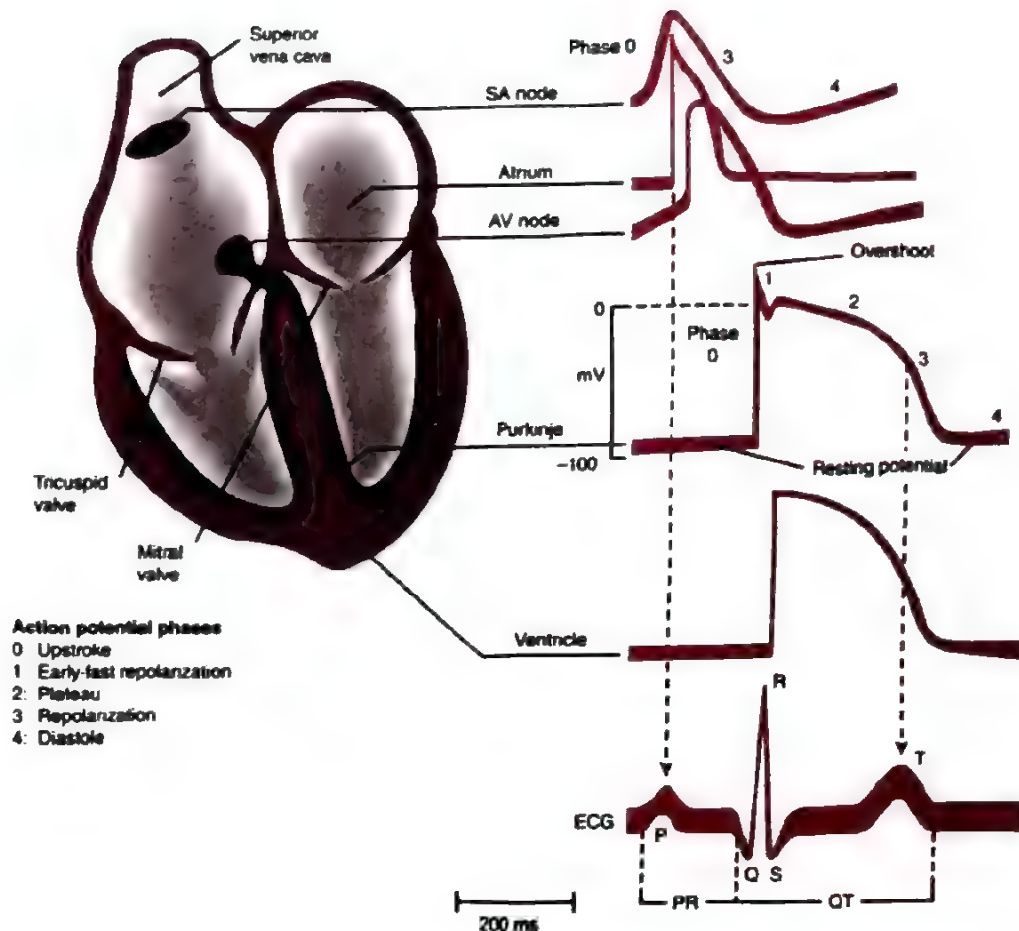
خودکاری غیر طبیعی	فعالیت ضربان‌سازی که از جایی به جز گره سینوسی - دهلیزی برخاسته باشد.
هدایت غیر طبیعی	هدایت تکانه‌ای که از مسیر مندرج در شکل ۱-۱۴ تبعیت نکند یا به بافتی که قبلاً تحریک شده، مجدداً وارد شود.
فیبریلاسیون بطنی، دهلیزی (AFib, VF)	آریتمی‌های حاصل از ورود مجدد سریع و حرکت نامنظم تکانه‌ها در بافت دهلیز یا بطن؛ اگر فیبریلاسیون بطنی (نه دهلیزی) در عرض چند دقیقه درمان نشود، مرگبار خواهد بود.
داروهای گروه ۱، ۲، ۳ و ۴	روشی برای طبقه‌بندی داروهای ضد آریتمی (موسوم به طبقه‌بندی Singh-Vaughan Williams) که تاحدی براساس کانال یا گیرنده غشایی متأثر از دارو می‌باشد.
آریتمی‌های ناشی از ورود مجدد (بازچرخش)	در این نوع آریتمی‌ها، حرکت مکرر یک تکانه در بافتی انجام می‌گیرد که قبلاً توسط همان تکانه تحریک شده است.
دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر	مدت زمانی که باید بعد از هدایت یک تکانه در بخشی از قلب بگذرد تا یک پتانسیل عمل جدید بتواند در آن سلول یا بافت منتشر شود.
سرکوب انتخابی	توان برخی داروها در سرکوب انتخابی مناطقی از غشای تحریک‌پذیر در ناحیه بسیار حساس، بدون تأثیر بر سایر نواحی
تاکی‌کاردی فوق بطنی (SVT)	یک آریتمی ناشی از ورود مجدد که از گره AV می‌گذرد؛ همچنین آریتمی ممکن است از بافت دهلیزی به عنوان بخشی از مدار ورود مجدد عبور کند.
تاکی‌کاردی بطنی (VT)	یک آریتمی بسیار شایع که اغلب در افراد مبتلا به انفارکتوس میوکارد دیده می‌شود. تاکی‌کاردی بطنی ممکن است ناشی از خودکاری غیر طبیعی یا هدایت غیر طبیعی باشد، معمولاً بیرون ده قلبی را مختل می‌کند، و ممکن است به فیبریلاسیون بطنی تبدیل شود؛ لذا به درمان سریع نیاز دارد.

بطنی وابسته به کلسیم، جریان کلسیم (I_{Ca}) بخش صعودی و سرعت هدایت AV را تعیین می‌کند. کفه پتانسیل عمل (مرحله ۲) ناشی از جریان کلسیم (I_{Ca}) و یک یا چند جریان پتاسیم رپلاریزه کننده (که مجموعاً به نام I_K خوانده می‌شوند) می‌باشد. در انتهای کفه، I_K باعث رپلاریزاسیون سریع می‌گردد (مرحله ۳).

دوره تحریک‌ناپذیری اکثر سلول‌های قلبی وابسته به سدیم، تابعی از سرعت خروج کانال‌های سدیم از حالت غیرفعال می‌باشد. سرعت خروج از حالت غیرفعال، به پتانسیل غشاء (تابعی از مدت رپلاریزاسیون و غلظت پتاسیم خارج سلولی) و تأثیر داروهایی که به کانال سدیم متصل می‌شوند (مسدودکننده‌های کانال سدیم) بستگی دارد. به همین منوال، در گره AV وابسته به کلسیم، مدت زمان تحریک‌ناپذیری به سرعت خروج کانال‌های کلسیم از حالت غیرفعال بستگی دارد. فرآیندهای ناقل (پمپ سدیم و مبادله کننده سدیم - کلسیم) در شکل پتانسیل عمل، نقش چندانی ندارند، اما در حفظ شیب‌های یونی که جریان‌های سدیم، کلسیم و پتاسیم به آن‌ها بستگی دارند، بسیار مهم هستند.

شده‌اند. چرخش نوکها (torsade de pointes) یک آریتمی بطنی مهم است که در اثر داروهای ضد آریتمی و داروهای دیگری که شکل پتانسیل عمل را تغییر داده و فاصله QT را افزایش می‌دهند ایجاد می‌شود. این یک تاکی‌کاردی بطنی چندشکلی است که دامنه QRS متغیر دارد. به علاوه، این نوع آریتمی در سندرم QT طولانی دیده می‌شود؛ در این سندرم ارثی، فاصله QT در اثر جهش‌هایی در کانال I_K یا I_{Na} طولانی می‌شود.

ب) فعالیت الکتریکی طبیعی در سلول‌های قلبی
پتانسیل‌های عمل سلولی که در شکل ۱-۱۴ نشان داده شده، حاصل تبادل یون‌ها از کانال‌های وابسته به ولتاژ و مکانیسم‌های ناقل می‌باشد. این فرآیندها در شکل ۳-۱۴ نشان داده شده‌اند. در اکثر مناطق قلب، جریان سدیم (I_{Na}) بخش صعودی (مرحله صفر) پتانسیل عمل را ایجاد می‌کند و مهم‌ترین عامل تعیین کننده سرعت هدایت آن است. پس از یک دوره فعال شدن بسیار کوتاه، جریان سدیم وارد یک مرحله طولانی‌تر عدم فعالیت می‌گردد. در گره دهلیزی -



شکل ۱-۱۴. نمایی از فعالیت الکتریکی طبیعی قلب (ثبت داخل سلولی از مناطق یادشده و ECG). ECG نشانگر امواج دپلاریزاسیون و رپلاریزاسیون قلب در سطح بدن می‌باشد. موج P در اثر دپلاریزاسیون دهلیزی، QRS در اثر دپلاریزاسیون عضله بطنی، و موج T در اثر رپلاریزاسیون بطنی ایجاد می‌شود. فاصله PR نشانگر زمان هدایت تکانه از دهلیز تا بطن از طریق گره AV است. مدت QRS زمان لازم را برای فعال شدن تمام سلولهای بطنی را نشان می‌دهد (یعنی زمان هدایت داخل بطنی). فاصله QT زمان پتانسیل عمل بطنی را نشان می‌دهد.

۱. مسدودکننده‌های کانال سدیم
۲. مسدودکننده‌های گیرنده بتا
۳. مسدودکننده‌های کانال پتاسیم
۴. مسدودکننده‌های کانال کلسیم

گروه متفرقه شامل آدنوزین، یون پتاسیم و یون منیزیم می‌باشد.

ضد آریتمی‌های گروه I (بلوک‌کننده‌های کانال سدیمی)

الف) داروی نمونه و مکانیسم اثر

داروهای گروه I عملکرد بی‌حس‌کننده موضعی دارند و صعود

بیشتر داروهای ضدآریتمی بر یک یا چند جریان از ۳ جریان اصلی (I_K , I_{Ca} , I_{Na}) یا بر گیرنده‌های آدرنژیک β که این جریان‌ها را تعدیل می‌کنند، اثر می‌گذارند.

پ) طبقه‌بندی داروها

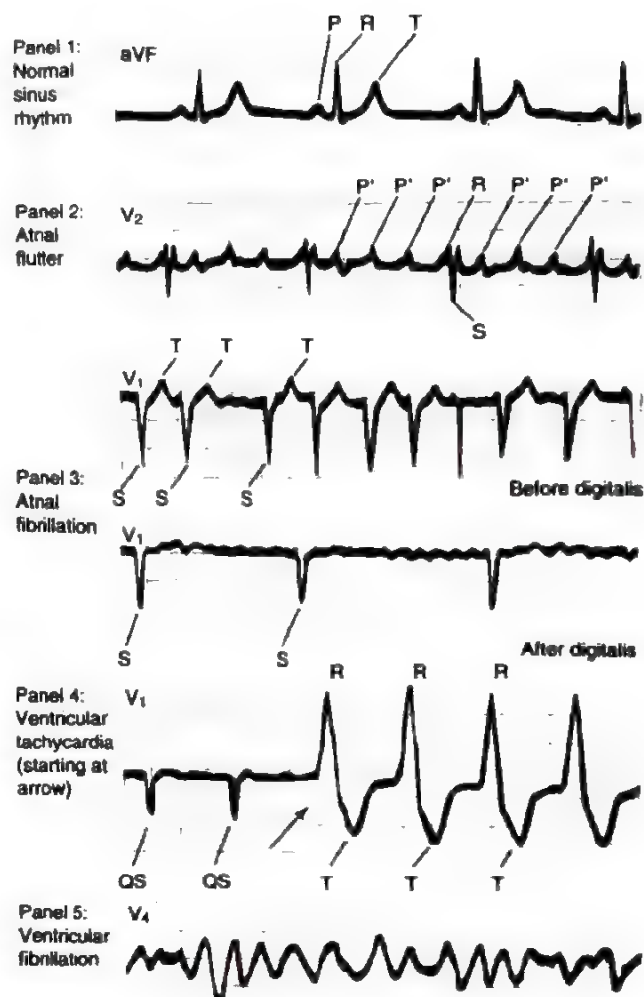
داروهای ضدآریتمی معمولاً با استفاده از سیستمی که به طور نامطمئن براساس کانال یا گیرنده دخیل قرار گرفته طبقه‌بندی می‌شوند. چنانچه در شکل صفحه اول این فصل نشان داده شده این سیستم ۴ گروه یا دسته را مشخص می‌کند که معمولاً با اعداد ۱ تا ۴ نشان داده می‌شوند و یک گروه متفرقه را نیز شامل می‌گردد (جدول ۱-۱۴ و جدول خلاصه داروها).

ایسکمیک یا دیپلاریزه، کند یا متوقف می‌کنند و ضربان‌سازهای غیرطبیعی را در هر جا که وابسته به کانال‌های سدیم باشند کند کرده یا قطع می‌کنند. انتخابی‌ترین داروها (گروه 1B) اثرات چشمگیری بر کانال‌های سدیمی در بافت ایسکمیک دارند اما اثرات اندکی بر کانال‌های سدیمی در سلول‌های طبیعی دارند. در مقابل، داروهای کمتر انتخابی گروه 1 (گروه‌های 1A و 1C) باعث کاهش شدید I_{Na} در بافت سرکوب شده (ایسکمیک) می‌شوند و بلوک کمتر در سلول‌های نرمال ایجاد می‌کنند.

داروهای مفید مسدودکننده کانال سدیم در حالت باز یا غیرفعال نسبت به زمانی که کانال کاملاً رپلاریزه شده و از حالت فعال قبلی خود خارج شده است بسیار راحت‌تر به گیرنده خود متصل می‌شوند. کانال‌های یونی در بافت مبتلا به آریتمی، نسبت به کانال‌های بافت سالم، زمان بیشتری را در وضعیت باز یا غیرفعال سپری می‌کنند. لذا این داروهای ضدآریتمی، کانال‌های بافت غیرطبیعی را به نحو مؤثرتری مسدود می‌کنند. براین اساس، داروهای ضدآریتمی مسدودکننده کانال سدیم، وابسته به مصرف یا وابسته به وضعیت هستند، یعنی این داروها بافتی را که بیشتر دیپلاریزه می‌شود (مثلاً در جریان تاکیکاردی سریع) یا در جریان استراحت نسبتاً دیپلاریزه است (مثلاً در اثر ایسکمی)، به صورت انتخابی سرکوب می‌کنند. اثرات داروهای گروه 1 در جدول ۱-۱۴ و شکل ۴-۱۴ ذکر شده‌اند.

۱. **داروهای گروه 1A - پروکائین آمید سردسته داروهای گروه 1A** است. داروهای دیگر این گروه عبارتند از: کینیدین و دی‌زیپیرامید. **آمیودارون** اغلب در گروه 3 دسته‌بندی می‌شود اما اثرات بارز گروه 1A را هم دارد. این داروها هم در آریتمی‌های دهلیزی و هم در آریتمی‌های بطنی به کار می‌روند. این داروها I_{Na} را مسدود می‌کنند و در نتیجه، سرعت هدایت را در دهلیزها، ایاف پورکتز و سلول‌های بطنی کاهش می‌دهند. آنها در دوزهای بالا هدایت گره AV را هم کند می‌کنند (جدول ۱-۱۴). **آمیودارون** تأثیر مشابهی بر جریان سدیم (انسداد I_{Na}) دارد و بیشتر از سایر داروهای این گروه، مدت پتانسیل عمل (انسداد I_K) را افزایش می‌دهد.

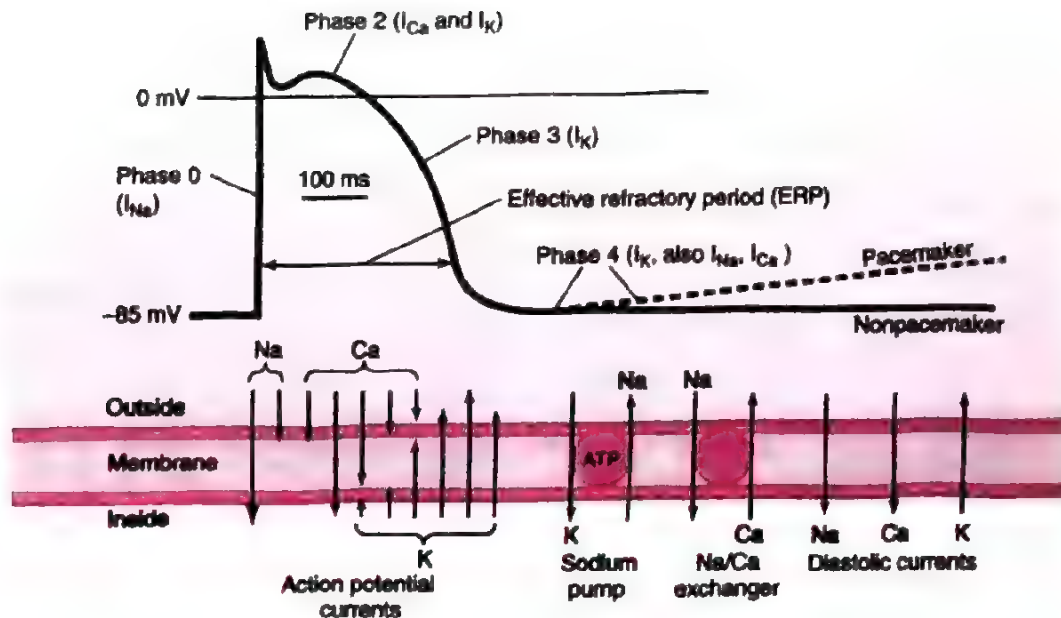
۲. **داروهای گروه 1B - لیدوکائین سردسته داروهای**



شکل ۲-۱۴. ECGهای شایع مربوط به ریتم سینوسی طبیعی و برخی از آریتمی‌های شایع. امواج اصلی (P، Q، R، S و T) در تمام موارد، به جز مورد ۵ مشخص شده‌اند. در مورد ۵، فعالیت الکتریکی کاملاً به هم ریخته و هیچیک از امواج اصلی قابل شناسایی نیست.

پتانسیل عمل وابسته به سدیم را کند و طول مدت QRS را طولانی می‌کنند. داروهای گروه 1 براساس تأثیر بر مدت پتانسیل عمل، به چند زیرگروه تقسیم می‌شوند (شکل ۴-۱۴). داروهای گروه 1A (سردسته: پروکائین آمید) مدت پتانسیل عمل را افزایش می‌دهند. داروهای گروه 1B (سردسته: لیدوکائین) مدت پتانسیل عمل را در برخی سلول‌های قلبی کاهش می‌دهند. داروهای گروه 1C (سردسته: فلکائینید) بر مدت پتانسیل عمل اثر ندارند.

تمام داروهای گروه 1، هدایت را در سلول‌های



شکل ۳-۱۴. اجزای پتانسیل عمل غشایی در یک سلول پورکنز یا سلول بطنی قلب. مراحل مختلف پتانسیل عمل (صفر تا ۲) توسط چند جریان یونی ایجاد می‌شوند. عملکرد پمپ سدیم و مبادله کننده سدیم-کلسیم، در حفظ وضعیت پایدار یونی در جریان فعالیت‌های مکرر مهم است. توجه کنید که در جریان دیاستول (مرحله ۴)، علاوه بر فعالیت پمپ و مبادله کننده، جریان‌های اندک اما مهمی وجود دارند. در سلول‌های غیرضربان‌ساز، جریان رو به خارج پتاسیم در مرحله ۴ برای حفظ یک پتانسیل استراحت منفی پایدار کافی است (در سمت راست نمودار با خط مماس نشان داده شده است). با این حال، در سلول‌های ضربان‌ساز، جریان پتاسیم کوچکتر بوده و جریان‌های دیپلاریزان (سدیم، کلسیم، یا هر دو) در مرحله ۴ به حدی بزرگ هستند که سلول را در جریان دیاستول به تدریج دیپلاریزه می‌کنند (خط منقطع).

جدول ۱-۱۴. ویژگی‌های داروهای ضد آریتمی نمونه.

Drug	Group	PR Interval	QRS Duration	QT Interval
Procainamide, disopyramide, quinidine	1A	↑ or ↓ ^a	↑↑	↑↑
Lidocaine, mexiletine	1B	—	— ^b	—, ↓ ^c
Flecainide	1C	↑ (slight)	↑↑	—
Propranolol, esmolol	2	↑↑	—	—
Amiodarone	3, 1A, 2, 4	↑	↑↑	↑↑↑↑
Ibutilide, dofetilide	3	—	—	↑↑↑
Sotalol	3, 2	↑↑	—	↑↑↑
Verapamil	4	↑↑	—	—
Adenosine	Misc	↑↑↑	—	—

^aPR interval may decrease owing to antimuscarinic action or increase owing to channel-blocking action.

^bLidocaine, mexiletine, and some other group 1B drugs slow conduction through ischemic, depolarized ventricular cells but not in normal tissue.

^cDecreased QT in Purkinje cells.

زیرا می‌تواند در آریتمی‌های ناشی از دیژیتال استفاده شود. این دارو همانند لیدوکائین بر ECG طبیعی تأثیر چندانی ندارد.

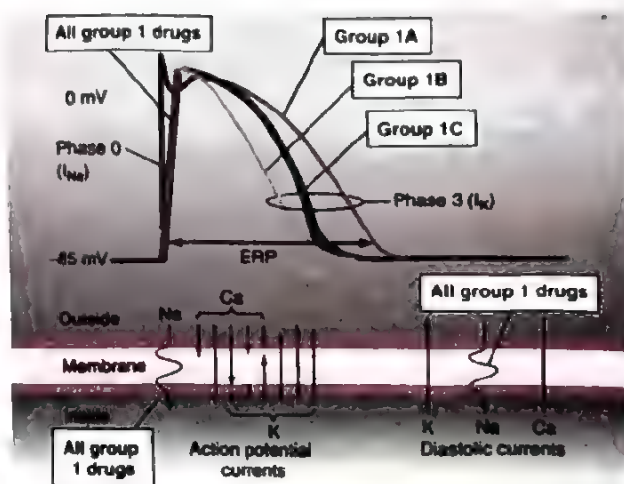
۳. داروهای گروه 1C – فلکائینید^۲ سردسته داروهای گروه 1C است. داروهای دیگر این گروه در خارج از ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند و در این کشور نیز در شرایط خاص دسترسی به آنها ممکن است. این داروها بر مدت پتانسیل عمل بطنی یا فاصله QT اثر نمی‌گذارند. با این حال، این داروها جریان سدیم را به شدت سرکوب می‌کنند و سرعت هدایت را در سلول‌های دهلیزی و بطنی به شدت کاهش می‌دهند. این داروها مدت QRS را در ECG افزایش می‌دهند.

ب) فارماکوکینتیک، کاربردهای بالینی، و عوارض

فارماکوکینتیک داروهای اصلی در جدول خلاصه داروها در انتهای این فصل شرح داده شده است.

۱. داروهای گروه 1A – پروکائین آمید در تمام انواع آریتمی‌ها، به کار می‌رود؛ آریتمی‌های دهلیزی و بطنی بیشترین پاسخ‌دهی را دارند. کینیدین و دی‌زوپیرامید کاربردهای مشابه دارند ولی بسیار کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. به علاوه، پروکائین آمید در آریتمی‌هایی که در جریان مرحله حاد انفارکتوس میوکارد روی می‌دهد، تجویز می‌شود.

پروکائینامید ممکن است سبب افت فشار شود و استفاده مزمن ممکن است سندرم برگشت‌پذیری شبیه به لوپوس اریتماتو ایجاد نماید. عوارض جانبی کینیدین عبارتند از: سنکونیزم^۳ (سردرد، سرگیجه، وزوز گوش)؛ سرکوب عملکرد قلبی؛ ناراحتی گوارشی؛ و واکنش‌های خودایمنی (مانند پورپورای ترومبوسیتوپنیک). همان‌طور که در فصل ۱۳ بیان شد، کینیدین پاکسازی دیگوکسین را کاهش می‌دهد و ممکن است غلظت سرمی گلیکوزید را به سطح خطرناکی برساند. دی‌زوپیرامید عوارض آنتی‌موسکارینی شدید دارد و ممکن



شکل ۴-۱۴. اثرات داروهای گروه 1. توجه کنید که تمام داروهای گروه 1، جریان سدیم را در مراحل صفر و ۴ در سلولهای مستعد کاهش می‌دهند (خطوط موج‌دار). همچنین داروهای گروه 1A، جریان پتاسیم (I_K) مرحله ۳ را کاهش و مدت پتانسیل عمل را افزایش می‌دهند. در نتیجه، مدت تحریک‌ناپذیری مؤثر (ERP) به شدت افزایش می‌یابد. داروهای گروه 1B و 1C بر جریان پتاسیم اثر ندارند یا تأثیر متفاوتی دارند و لذا مدت پتانسیل عمل را کاهش می‌دهند یا تغییر نمی‌دهند. با این حال، همه داروهای گروه 1 با کاستن از سرعت خارج شدن کانال‌های سدیم از حالت غیرفعال زمان تحریک‌ناپذیری مؤثر را افزایش می‌دهند.

گروه 1B است و منحصرأ از راه تزریق وریدی یا عضلانی استفاده می‌شود. مگزیتین^۱ یک داروی خوراکی از گروه 1B می‌باشد. این داروها بر بافت ایسکمیک یا بافت بطنی و پورکنژ دیپلاریزه به شکل انتخابی اثر می‌گذارند و تأثیر آنها بر بافت دهلیزی ناچیز است؛ این داروها مدت پتانسیل عمل را در برخی سلولها کاهش می‌دهند، ولی با توجه به این‌که سرعت بازگشت کانالهای سدیم را از حالت غیرفعال کاهش می‌دهند، دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر را کوتاه نمی‌کنند (و حتی ممکن است افزایش دهند). چون این داروها بر سلول‌های سالم قلب تأثیر چندانی ندارند، ECG را چندان تغییر نمی‌دهند (جدول ۱-۱۴). فنی‌توئین که یک داروی ضدصرع است و یک بی‌حس‌کننده موضعی واقعی نیست، در برخی تقسیم‌بندی‌ها، یک داروی گروه 1B محسوب می‌شود.

1- mexiletine
3- cinchonism

2- flecainide

این عارضه در "کارآزمایی سرکوب آریتمی قلبی" (CAST)^۲ که یک مطالعه بالینی وسیع در زمینه تأثیر داروهای گروه 1C در بیماران متعاقب انفارکتوس میوکارد بود، تأیید شد. نتیجه این مطالعه نشان داد که آمار مرگ و میر در اثر داروهای گروه 1C بیش از دارونما می‌باشد. به همین دلیل، امروزه داروهای گروه 1C فقط در آریتمی‌هایی به کار می‌روند که به سایر داروها پاسخ نداده باشند. به علاوه، این داروها سمیت CNS مشابه بی‌حس‌کننده‌های موضعی دارند. هیپرکالمی سمیت قلبی این داروها را افزایش می‌دهد.

ضد آریتمی‌های گروه 2 (مسدودکننده‌های بتا)

الف) داروی نمونه، مکانیسم اثر، و اثرات
این داروها با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ شرح داده شدند. پروپرانولول و اسمولول سردسته مسدودکننده‌های بتای ضدآریتمی هستند. مکانیسم اثر آنها در آریتمی‌ها، عمدتاً مهار گیرنده‌های بتا در قلب و کاهش cAMP است که به کاهش جریان سدیم و کلسیم و سرکوب ضربان‌سازهای غیرطبیعی می‌انجامد. گره AV به مسدودکننده‌های بتا بسیار حساس است؛ این داروها معمولاً فاصله PR را افزایش می‌دهند (جدول ۱-۱۴). در برخی شرایط، این داروها تأثیری شبیه به بی‌حس‌کننده‌های موضعی (مهار کانال سدیم) در قلب دارند، ولی این تأثیر احتمالاً در غلظت‌های درمانی به ندرت روی می‌دهد. سوتالول^۳ و آمیودارون که اغلب جزو داروهای گروه 3 طبقه‌بندی می‌شوند نیز اثرات مسدودکننده β دارند.

ب) کاربردهای بالینی و عوارض
اسمولول یک مسدودکننده بتا با مدت اثر بسیار کوتاه می‌باشد؛ این دارو از راه وریدی و فقط در آریتمی‌های حاد به کار می‌رود. پروپرانولول، متوپرولول و تیمولول معمولاً برای پیشگیری در افرادی که سابقه انفارکتوس میوکارد داشته‌اند، تجویز می‌شوند.

است زمینه را برای نارسایی احتقانی قلب فراهم کند. تمام داروهای گروه 1A ممکن است آریتمی‌های جدیدی را ایجاد کنند. torsade de pointes از عوارض شایع کینیدین و سایر داروهای افزایش‌دهنده مدت پتانسیل عمل (به استثنای آمیودارون) است. عوارض آمیودارون در ادامه شرح داده می‌شود.

هیپرکالمی معمولاً سمیت قلبی داروهای گروه 1 را تشدید می‌کند. درمان مسمومیت با این داروها مشتمل است بر لاکتات سدیم (برای رفع آریتمی دارویی) و مقلدهای سمپاتیک در صورت لزوم (برای رفع افت فشارخون).

۲. داروهای گروه 1B – لیدوکائین در آریتمی‌های حاد
بطنی، بویژه آریتمی‌های ناشی از ایسکمی (مثلاً در پی انفارکتوس میوکارد) مفید است. آریتمی‌های دهلیزی پاسخ نمی‌دهند (مگر آریتمی‌های دهلیزی ناشی از دیژیتال). مگزیتین اثرات مشابه دارد و از راه خوراکی برای درمان آریتمی‌های مزمن و برخی انواع درد نوروپاتیک تجویز می‌شود. لیدوکائین معمولاً از راه وریدی تجویز می‌شود، ولی تجویز عضلانی نیز میسر است. این دارو را هرگز نباید از راه خوراکی تجویز کرد، زیرا متابولیسم عبور اول بسیار شدیدی دارد و متابولیت‌های آن، عوارض سمی روی قلب دارند.

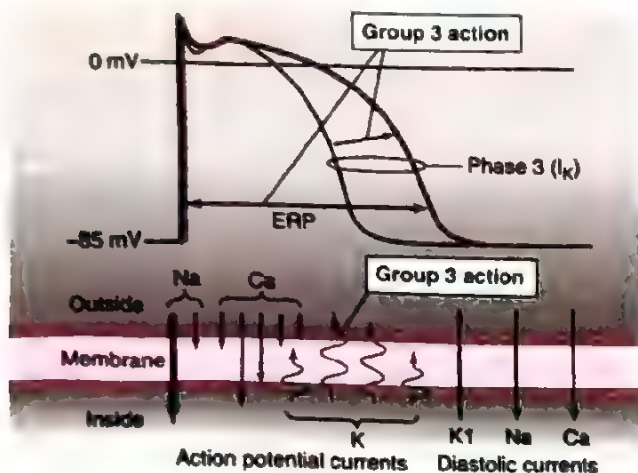
لیدوکائین و مگزیتین به ندرت عوارض سمی بارز بی‌حس‌کننده‌های موضعی را ایجاد می‌کنند (تحریک دستگاه عصبی مرکزی، از جمله تشنج)؛ سرکوب عملکرد قلب و عروق (معمولاً خفیف)؛ و آلرژی (معمولاً بثورات اما ممکن است تا آنافیلاکسی پیش رود). به علاوه، این داروها ممکن است آریتمی‌های جدیدی را ایجاد کنند، لیکن احتمال این عارضه نسبت به داروهای گروه 1A کمتر است. هیپرکالمی عوارض قلبی را افزایش می‌دهد.

۳. داروهای گروه 1C – فلکائینید در آریتمی‌های دهلیزی و بطنی مؤثر است، اما تجویز آن فقط در موارد زیر مجاز می‌باشد: تاکیکاردی‌های بطنی مقاوم و برخی آریتمی‌های فوق‌بطنی مقاوم. احتمال تشدید آریتمی موجود یا ایجاد آریتمی جدید (اثر آریتمی‌زایی^۱) با مصرف فلکائینید و داروهای مشابه، بیش از سایر داروهای ضدآریتمی است.

1- proarrhythmic effect

2- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

3- sotalol



شکل ۵-۱۴. اثرات داروهای گروه ۳. تمام داروهای گروه ۳، با کاهش جریان خروجی پتاسیم (ریلاریزاسیون) در مرحله ۳، مدت پتانسیل عمل را در سلولهای مستعد قلب افزایش می‌دهند (I_K). خطوط موج دار). تأثیر اصلی، افزایش دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر (ERP) است. توجه کنید که این داروها بر جریان پتاسیم دیاستولی مرحله ۴ (I_{K1}) اثر نمی‌گذارند.

می‌کنند؛ لذا تأثیر این داروها در ECG عمدتاً به شکل افزایش فاصله QT مشاهده می‌شود (جدول ۱-۱۴).

ب) کاربردهای بالینی و عوارض

به جدول خلاصه داروها مراجعه کنید.

پ) آمیودارون: یک مورد ویژه

آمیودارون در اغلب انواع آریتمی‌ها مؤثر است و مؤثرترین داروی ضد آریتمی محسوب می‌شود. علت آن احتمالاً طیف وسیع عملکرد این دارو می‌باشد. آمیودارون کانال‌های سدیم، کلسیم، و پتاسیم و گیرنده‌های بتا را مهار می‌کند. با این حال، به دلیل عوارض جانبی، آمیودارون معمولاً در آریتمی‌هایی توصیه می‌شود که به سایر داروها مقاوم باشند. با این همه، از آمیودارون به دلیل اثربخشی بالایی که دارد در طیف گسترده‌ای از آریتمی‌ها به طور وسیع استفاده می‌شود.

حفظ مهارت: مشخصات مسدودکننده‌های بتا

(فصل ۱۰ را ببینید)

زیرگروه‌های مهم مسدودکننده‌های بتا و ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک آنها را شرح دهید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

عوارض جانبی مسدودکننده‌های β در افراد دچار آریتمی، مشابه سایر بیماران می‌باشد (به فصل ۱۰ و جدول خلاصه داروها مراجعه کنید). هر چند افراد مبتلا به آریتمی نسبت به سرکوب برون‌ده قلبی در اثر این داروها از افراد دارای قلب سالم حساس‌تر هستند، باید بدانیم که استفاده صحیح از این داروها، پیشرفت نارسایی احتقانی مزمن (فصل ۱۳) و احتمال آریتمی‌های مهلک را کاهش می‌دهد.

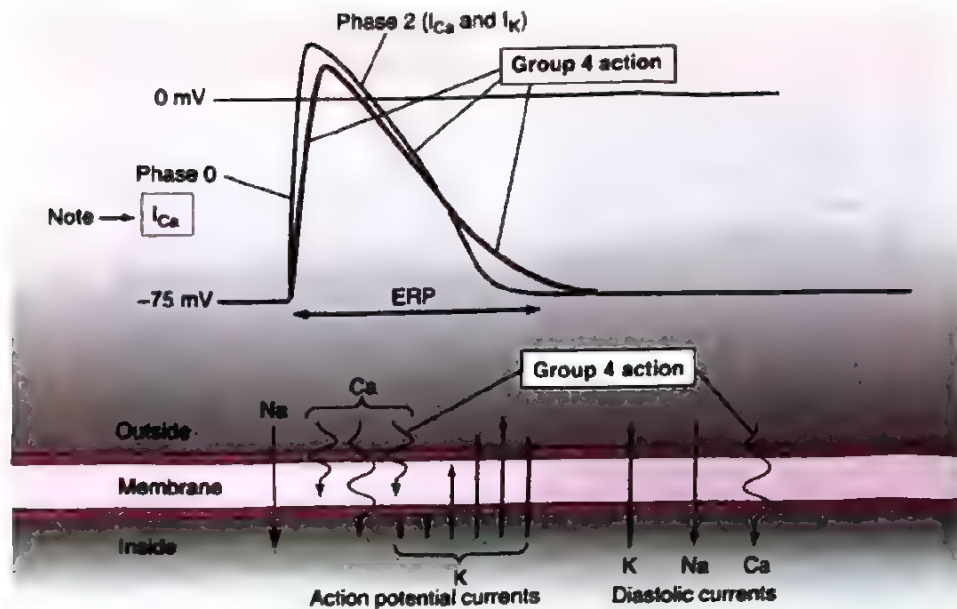
ضد آریتمی‌های گروه ۳ (مسدودکننده‌های کانال پتاسیم I_K)

الف) داروی نمونه، مکانیسم اثر و اثرات
دوفتیلید^۱ و ایبوتیلید^۲ سرده‌های داروهای گروه ۳ هستند. سوتالول یک ترکیب کایرال^۳ است، یعنی دو ایزومر نوری دارد. یکی از دو ایزومر، یک مسدودکننده مؤثر بتا است و هر دو ایزومر عملکرد ضد آریتمی دارند. فرآورده دارویی حاوی هر دو ایزومر است. آمیودارون در اغلب تقسیم‌بندی‌ها، یک داروی گروه ۳ محسوب می‌شود، زیرا همان کانال‌های پتاسیم را مسدود کرده و طول مدت پتانسیل عمل را افزایش می‌دهد؛ این دارو کانال‌های سدیم را نیز مسدود می‌کند. دروندارون^۴ داروی جدیدی است که مشابه آمیودارون می‌باشد اما کارایی و سمیت آن کمتر است.

ویژگی بارز داروهای گروه ۳، افزایش مدت پتانسیل عمل است. این اثر ناشی از مهار کانال‌های پتاسیم I_K است: عمدتاً I_{Kr} که مسؤول مرحله ریلاریزاسیون پتانسیل عمل هستند (شکل ۵-۱۴). افزایش مدت پتانسیل عمل به افزایش دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر می‌انجامد که توان قلب را برای پاسخ به تکیکاردی‌های سریع کاهش می‌دهد. سوتالول، ایبوتیلید، دوفتیلید و آمیودارون (و داروهای گروه ۱A؛ به بحث قبلی مراجعه کنید) این اثر را در اکثر سلول‌های قلبی ایجاد

1- dofetilide
3- chiral

2- ibutilide
4- dronedarone



شکل ۶-۱۴. اثرات داروهای گروه ۴ در یک سلول قلبی وابسته به کلسیم در گره AV (توجه داشته باشید که موج رو به بالای پتانسیل عمل در این شکل عمدتاً مربوط به جریان کلسیم است). داروهای گروه ۴، جریان رو به داخل کلسیم را در طی پتانسیل عمل و مرحله ۴ کاهش می‌دهند (خطوط موج‌دار). در نتیجه، سرعت هدایت در گره AV کاهش و مدت تحریک‌ناپذیری افزایش می‌یابد. همچنین در صورتی که دیلاریزاسیون ضربان‌ساز در مرحله ۴ ناشی از ورود بیش از حد کلسیم باشد، کاهش خواهد یافت. ERP، زمان تحریک‌ناپذیری مؤثر.

دی‌هیدروپیریدین‌ها در درمان آریتمی مفید نیستند، که احتمالاً به این علت است که با کاهش فشار شریانی، تخلیه سمپاتیک به قلب به طور جبرانی افزایش می‌یابد. این پاسخ جبرانی، زمینه‌ساز آریتمی است، نه سرکوب کننده آن. وراپامیل و دیلتیازم در آریتمی‌هایی مؤثر هستند که باید از بافت قلبی وابسته به کلسیم (مانند گره AV) عبور کنند. این داروها باعث سرکوب انتخابی جریان کلسیم وابسته به وضعیت و وابسته به مصرف می‌شوند. (شکل ۶-۱۴). این داروها سرعت هدایت را کاهش و دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر را افزایش می‌دهند. فاصله PR با این داروها افزایش می‌یابد (جدول ۱-۱۴).

ب) کاربردهای بالینی و عوارض

مسدودکننده‌های کانال کلسیم در تبدیل آریتمی ناشی از ورود مجدد (reentry) به گره AV (تاکیکاردی گرهی) به ریتم سینوسی طبیعی مؤثر هستند. کاربرد اصلی آنها، پیشگیری از عود این آریتمی‌های گرهی در بیماران مستعد است. این داروها از راه خوراکی تجویز می‌شوند؛ به علاوه، از راه تزریقی

عوارض جانبی آمیودارون عبارتند از: رسوب بلورهای ریز در قرنیه و پوست، اختلال عملکرد تیروئید (به شکل هیپوتیروئیدی یا هیپرتیروئیدی)، گزگز، لرزش بدن و فیبروز ریوی. آمیودارون به ندرت آریتمی جدید ایجاد می‌کند، شاید به این دلیل که علاوه بر کانال‌های سدیم و پتاسیم، کانال‌های کلسیم و گیرنده‌های بتا را نیز مهار می‌کند. دروندارون که یک آنالوگ آمیودارون است و ممکن است سمیت کمتر داشته باشد نیز تایید شده است. دروندارون همانند آمیودارون روی کانال‌های سدیم، پتاسیم، و کلسیم اثر می‌کند اما در حال حاضر فقط به منظور درمان فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی مورد تأیید قرار گرفته است.

داروهای گروه ۴ (مسدودکننده‌های کانال کلسیم نوع L)

الف) داروی نمونه، مکانیسم‌ها و اثرات
وراپامیل سردسته این داروها است. دیلتیازم نیز یک داروی ضدآریتمی مؤثر است. نیفیدپین و سایر

ت) رانولازین و ایوابرادین (Ranolazine and Ivabradine)

این داروهای جدیدتر برای استفاده در آنژین ایجاد شده‌اند و در فصل ۱۲ بحث شده‌اند. اثرات آنها بر جریانهای یونی قلبی در آن فصل بحث شد و برای استفاده در آریتمی‌های قلبی تحت مطالعه قرار دارند.

درمان‌های غیردارویی برای آریتمی قلبی

باید بدانیم که روشهای الکتریکی درمان آریتمی‌ها بسیار مهم‌اند. این روشها عبارتند از: (۱) دفیبریلاسیون خارجی، (۲) کاشت دفیبریلاتور، (۳) کاشت ضربان‌ساز، و (۴) ریشه‌کشی کانونهای آریتمی به کمک امواج رادیویی پرفرکانس یا cryoablation از طریق کاتتر.

سؤالات

۱-۲: یک بیمار ۷۶ ساله، مبتلا به آرتریت روماتوئید و بیماری قلبی مزمن، به تجویز پروکائین‌آمید نیاز دارد. این بیمار به علت وضعیت قلبی‌اش تحت درمان با دیگوکسین، هیدروکلروتیازید و مکمل پتاسیم می‌باشد.

۱. کدام یک از جملات زیر در رابطه با یک رژیم درمانی شامل پروکائین‌آمید در این بیمار صحیح‌تر است؟
(الف) به دلیل تداخل احتمالی با دیگوکسین، سطح خونی دیگوکسین را باید قبل و بعد از آغاز تجویز پروکائین‌آمید اندازه‌گیری کرد.

(ب) از هیپرکالمی باید پیشگیری کرد تا احتمال مسمومیت با پروکائین‌آمید کاهش یابد.

(ج) اگر بیمار مبتلا به آسم باشد، پروکائین‌آمید نباید تجویز شود، زیرا گیرنده‌های بتا را مهار می‌کند.

(د) در صورتی که بیمار آنژین داشته باشد نمی‌توان از پروکائین‌آمید استفاده کرد زیرا اثر بتا‌آگونیستی دارد.
(ه) پروکائین‌آمید از راه خوراکی فعال نمی‌باشد.

۲. اگر این بیمار به مسمومیت شدید با پروکائین‌آمید همراه با طولانی‌شدن قابل توجه QRS دچار شود، تجویز فوری کدام دارو توصیه می‌شود؟

(الف) یک داروی جاذب (chelator) کلسیم مانند EDTA
(ب) دیژیتال

نیز در دسترس می‌باشند (جدول خلاصه داروها را ملاحظه کنید). مهم‌ترین عارضه این داروها، تأثیر دارویی بیش از حد آنهاست که می‌تواند به کاهش شدید قدرت انقباض قلب، کاهش هدایت AV، و افت فشارخون بیانجامد. از مصرف این داروها باید در تاقیکاردی‌های بطنی اجتناب کرد. سایر عوارض آنها در فصل ۱۲ شرح داده شد. آمیودارون بطور متوسط، کانال‌های کلسیم را مهار می‌کند.

داروهای ضد آریتمی متفرقه

الف) آدنوزین

آدنوزین یک ماده طبیعی در بدن است، اما وقتی دوز بالای آن (۶-۱۲mg) به شکل یک جا از راه وریدی تجویز شود، سرعت هدایت را در گره AV به شدت کاهش می‌دهد (جدول ۱-۱۴) که احتمالاً ناشی از هیپرپلاریزاسیون این بافت (به واسطه افزایش I_{K1}) و کاهش جریان کلسیم است. آدنوزین در درمان آریتمی‌های گره AV بسیار مؤثر است و به دلیل عوارض بسیار اندک، داروی انتخابی برای این آریتمی محسوب می‌شود. مدت اثر آدنوزین بسیار کوتاه (در حدود ۱۵ ثانیه) است. عوارض آن شامل برافروختگی و افت فشارخون است، ولی به دلیل مدت اثر کوتاه، این عوارض کاربرد آن را محدود نمی‌کند. همچنین درد قفسه‌سینه و تنگی نفس گذرا (احتمالاً به دلیل تنگی برونش‌ها) ممکن است رخ دهد.

ب) یون پتاسیم

پتاسیم ضربان‌سازهای نابجا را سرکوب می‌کند (از جمله در مسمومیت با دیژیتال). احتمال بروز آریتمی (بویژه در افراد تحت درمان با دیژیتال) در اثر هیپوکالمی افزایش می‌یابد. از سوی دیگر، افزایش شدید سطح پتاسیم، هدایت را سرکوب و آریتمی‌های ورود مجدد را ایجاد می‌کند. لذا در هنگام درمان آریتمی‌ها، پتاسیم سرم را باید اندازه‌گیری کرد و اگر غیرطبیعی باشد، اصلاح نمود.

پ) یون منیزیم

به نظر می‌رسد منیزیم اثرات سرکوب‌کنندگی مشابه پتاسیم در آریتمی‌های ناشی از دیژیتال دارد. به علاوه، منیزیم در برخی از موارد آریتمی torsade de pointes نیز مؤثر است.

(ج) نیتروپروساید

(د) کلرید پتاسیم

(ه) لاکتات سدیم

۳. یک مرد ۵۷ ساله با درد قفسه‌سینه و ریتم نامنظم قلبی تند در اورژانس بستری می‌شود. ECG یک انفارکتوس تحتانی و تاکی‌کاردی بطنی را نشان می‌دهد دستور لیدوکائین داده می‌شود. زمانی که لیدوکائین به عنوان یک داروی ضد آریتمی به کار می‌رود به طور معمول:

(الف) مدت پتانسیل عمل را افزایش می‌دهد.

(ب) قدرت انقباض قلب را افزایش می‌دهد.

(ج) فاصله PR را افزایش می‌دهد.

(د) خودکاری (اتوماتیسیته) غیرطبیعی را کاهش می‌دهد.

(ه) پتانسیل استراحت را کاهش می‌دهد.

۴. زنی ۳۶ ساله با سابقه تیروتوکسیکوز کنترل نشده، دچار حمله تاکی‌کاردی همراه با تنگی نفس شده است. برای درمان این بیمار در بخش فوریت‌ها، کدام یک از داروهای زیر مناسب‌تر است؟

(الف) آمیودارون

(ب) دی‌زیوپیرامید

(ج) اسمولول

(د) کینیدین

(ه) وراپامیل

۵. یک دختر ۱۶ ساله به حملات گهگیر ضربانات سریع قلبی همراه با طپش قلب و تنگی نفس دچار شده است. این حملات گهگاه به طور خودبخود خاتمه می‌یابند اما اغلب نیازمند ویزیت در بخش فوریت‌های بیمارستان محل می‌باشند. نوار قلبی وی حین این حملات نشان‌دهنده تاکی‌کاردی گره دهلیزی - بطنی (AV) می‌باشد. داروی ضد آریتمی انتخابی در درمان موارد حاد تاکی‌کاردی گره AV کدام است؟

(الف) آدنوزین

(ب) آمیودارون

(ج) فلکائینید

(د) پروپرانولول

(ه) وراپامیل

۶. یک بیمار مرد ۵۵ ساله در بخش فوریت‌ها بستری شده است و دیده می‌شود که ECG غیرطبیعی دارد. احتمال

مسمومیت با یک داروی ضدآریتمی مطرح می‌باشد. کدام یک از داروهای زیر به درستی با اثرات آن روی ECG مزدوج گشته است؟

(الف) کینیدین: افزایش فاصله PR و کاهش فاصله QT

(ب) فلکائینید: افزایش فواصل PR، QRS و QT

(ج) وراپامیل: افزایش فاصله PR

(د) لیدوکائین: کاهش فواصل PR و QRS

(ه) متوپرولول: افزایش زمان QRS

۷. یک مرد ۶۰ ساله با درد سینه شدید به بخش فوریت‌ها مراجعه می‌کند. نوار قلبی نشان‌دهنده تاکی‌کاردی بطنی با ضربانات طبیعی سینوسی گهگاهی، و تغییرات قطعه ST می‌باشد که مطرح‌کننده ایسکمی است. برای بیمار تشخیص انفارکتوس میوکارد داده شده و در بخش CCU بستری می‌شود. آریتمی وی فوراً باید با کدام یک از داروهای زیر درمان شود؟

(الف) آدنوزین

(ب) دی‌گوسین

(ج) لیدوکائین

(د) کینیدین

(ه) وراپامیل

۸. کدام یک از داروهای زیر، سرعت هدایت گره AV را کاهش می‌دهد و تأثیر اصلی آن مستقیماً بر کانال‌های کلسیم نوع L است؟

(الف) آدنوزین

(ب) آمیودارون

(ج) دیلتیازم

(د) اسمولول

(ه) فلکائینید

(و) لیدوکائین

(ز) مگزیتین

(ح) پروکائین‌آمید

(ط) کینیدین

۹. کشاورزی ۶۲ ساله بمدت ۱۲ تا ۱۴ ساعت دور از مزرعه‌اش باید کار کند، وی بعلت ابتلا به آریتمی قلبی تحت درمان مزمن است. کدام داروی زیر، بیشترین نیمه‌عمر را در میان داروهای ضدآریتمی دارد؟

(الف) آدنوزین

۳. لیدوکائین خودکاری (اتوماتیسم) را در بطن‌ها کاهش می‌دهد؛ این دارو پتانسیل استراحت یا مدت پتانسیل عمل را تغییر نداده و قدرت انقباض قلب را افزایش نمی‌دهد. پاسخ گزینه "د" است.

۴. مسدودکننده‌های بتا مؤثرترین دارو در آریتمی‌های ناشی از تیروتوکسیکوز حاد می‌باشند. اسمولول یک مسدودکننده سریع‌الاثربتا می‌باشد. پاسخ گزینه "ج" است. ۵. مسدودکننده‌های کانال کلسیم در تکیکاردی فوق‌بطنی گره AV مؤثر هستند. با این حال، آدنوزین در اکثر تکیکاردی‌های حاد گرهی به همان اندازه مؤثر است و ضمناً به دلیل مدت اثر بسیار کوتاه، سمیت کمتری دارد. پاسخ گزینه "الف" است.

۶. همه ارتباط‌های ذکر شده بجز وراپامیل غلط می‌باشند (جدول ۱-۱۴ را ببینید). از آن جایی که کلسیم بلاکرها هدایت AV را کند می‌کنند داروهای گروه ۴ مانند وراپامیل و دیلتیازم فاصله PR را طولانی می‌کنند و اثر اندکی بر دیگر متغیرهای ECG دارند پاسخ گزینه "ج" است.

۷. لیدوکائین به عنوان داروی ضد آریتمی کاربردهای محدودی دارد اما در درمان فوریتی آریتمی ناشی از انفارکتوس میوکارد یکی از مهم‌ترین داروهاست. لیدوکائین در درمان آریتمی‌های ناشی از دیگوکسین نیز مفید است. پس از بهبود از مرحله حاد انفارکتوس میوکارد، داروهای مسدودکننده بتا به مدت دو سال یا بیشتر برای جلوگیری از مرگ ناگهانی ناشی از آریتمی‌ها به کار می‌روند. پاسخ گزینه "ج" می‌باشد.

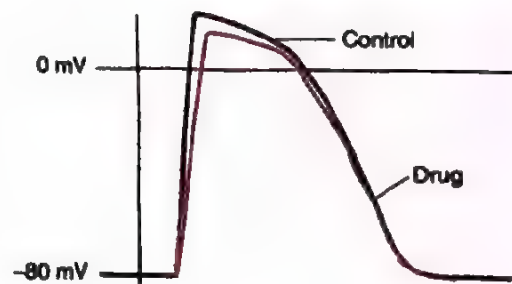
۸. دیلتیازم یک مسدودکننده کانال کلسیم است. (مسدودکننده‌های بتا نیز سرعت هدایت AV را کاهش می‌دهند، ولی تأثیر اصلی آنها بر کانال‌های کلسیم نیست). پاسخ گزینه "ج" است.

۹. نیمه‌عمر آمیودارون از سایر داروهای ضد آریتمی بیشتر است (هفته‌ها). پاسخ گزینه "ب" است.

۱۰. اثر داروی نشان داده شده در شکل عبارت است از آهسته‌کردن موج رو به بالای پتانسیل عمل اما بدون تغییر زیاد بر ریولاریزاسیون یا طول دوره پتانسیل عمل. این ویژگی از مشخصات داروهای گروه IC می‌باشد. پاسخ گزینه "ب" یعنی فلکائیناید است.

- ب) آمیودارون
- ج) دیزوپیرامید
- د) اسمولول
- ه) فلکائینید
- و) لیدوکائین
- ز) مگزیتین
- ح) پروکائین‌آمید
- ط) کینیدین
- ی) وراپامیل

۱. در آزمایشگاه الکتروفیزیولوژی، تأثیر یک دارو بر پتانسیل عمل سلول‌های بطنی طبیعی ارزیابی شده است. نتیجه در شکل زیر دیده می‌شود. تأثیر داروی فوق، مشابه کدام یک از این داروها است؟



- الف) آدنوزین
- ب) فلکائینید
- ج) مگزیتین
- د) پروکائین‌آمید
- ه) وراپامیل

پاسخ‌ها

۱. هیپرکالمی مسمومیت با پروکائین‌آمید را تسهیل می‌کند. پروکائین‌آمید از راه خوراکی تجویز می‌شود و مدت اثر آن ۲ تا ۴ ساعت است (در شکل سریع رهش آن). پروکائین‌آمید با دیگوکسین تداخل نداشته و اثر آگونیست یا بلوک گیرنده‌های بتا ۱ را ندارد. پاسخ گزینه "ب" است.
۲. مؤثرترین دارو در افراد مبتلا به مسمومیت با پروکائین‌آمید لاکتات سدیم غلیظ می‌باشد. این دارو ممکن است (۱) با افزایش شیب یون سدیم، جریان سدیم را افزایش دهد و (۲) با قلبایی کردن بافت، اتصال دارو - گیرنده را کاهش دهد. پاسخ گزینه "ه" است.

پاسخ حفظ مهارت: ویژگی‌های مسدودکننده‌های بتا
(فصل ۱۰ را ببینید)

زیرگروه‌های مهم بتابلاکرها و مشخصات فارماکولوژیک آنها در یک جدول لیست شده است.

زیرگروه مسدودکننده مثال
 β ، ویژگی‌ها

غیرانتخابی	پروپرانولول و تیمولول داروهای شاخص این گروه هستند
انتخابی β_1	آتنولول، آسبوتولول و متوپرولول داروهای شاخص این گروه هستند؛ احتمالاً در بیماران مبتلا به آسم خطر کمتری دارند
آگونیست نسبی	آسبوتولول و پسندولول داروهای شاخص این گروه هستند؛ احتمالاً در بیماران مبتلا به آسم خطر کمتری دارند
فناقد خاصیت بی‌حس‌کنندگی موضعی	تیمولول سر دستۀ آن‌هاست؛ از لحاظ کاربرد در گلوکوم حایز اهمیت است
محلول بودن اندک در چربی	آتنولول سر دستۀ آن‌هاست؛ ممکن است عوارض CNS را کاهش دهد
خیلی کوتاه و خیلی طولانی اثر	اسمولول (یک استر) کوتاه‌اثرترین بوده و فقط به صورت تزریق وریدی به کار می‌رود؛ نادولول طولانی‌اثرترین است
مسدود ساختن هر دو گیرنده α و β	کارودیلول، لابتالول

القای یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک و اثرات چهار گروه اصلی داروهای ضدآریتمی و آدنوزین را بر ECG شرح دهید
- در هر یک از چهار گروه اصلی داروهای ضدآریتمی، دو یا سه دارو را نام ببرید.
- عوارض اصلی این داروها را ذکر کنید.
- مکانیسم سرکوب انتخابی داروهای ضدآریتمی با خاصیت بی‌حس‌کنندگی موضعی را توضیح دهید.
- توضیح دهید که چگونه هیپرکالمی، هیپوکالمی یا یک داروی ضدآریتمی می‌تواند آریتمی ایجاد کند.

جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد آریتمی

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربرد بالینی	نوارکتوکسیک	سمیت، مداخلات
---------	-------------	---------------	-------------	---------------

گروه 1A

پروکائینامید	مسدود ساختن کانال‌های I_{Na} به صورت وابسته به استفاده و وابسته به وضعیت؛ تا حدودی انسداد کانال‌های I_K کاهش سرعت هدایت و فعالیت ضربان سازی؛ طولانی شدن مدت زمان پتانسیل عمل و مدت تحریک ناپذیری	آریتمی‌های دهلیزی و بطنی، به ویژه پس از انفارکتوس میوکارد	خوراکی و تزریقی؛ در شکل خوراکی انواع آهسته رهش نیز در دسترس می‌باشند. مدت اثر: ۲ تا ۳ ساعت	افزایش آریتمی‌ها، شامل تـسـور ساد افـت فشارخون، سندرم شبه لوپوس
--------------	--	---	--	---

دیزوپیرامید: مشابه پروکائینامید اما مدت اثر طولانی‌تر؛ سمیت شامل اثرات آنتی موسکارینی و نارسایی قلبی است.
کینیدین: مشابه پروکائینامید اما سمیت شامل سنکونیزم (وزوز گوش، سردرد، سرگیجه)، ناراحتی گوارشی و ترومبوسیتونی می‌باشد.

گروه 1B

لیدوکائین	مسدود ساختن بسیار انتخابی وابسته به مصرف و وابسته به وضعیت؛ اثر حداقل روی بافت طبیعی؛ هیچ اثری روی I_K ندارد	آریتمی‌های بطنی پس از انفارکتوس میوکارد و آریتمی‌های ناشی از دیگوکسین	وریدی و عضلانی مدت اثر: ۱ تا ۲ ساعت	خواب‌آلودگی یا تحریک دستگاه عصبی مرکزی
-----------	--	---	-------------------------------------	--

مگز پلتین: مشابه لیدوکائین اما فعالیت از راه خوراکی و مدت اثر طولانی‌تر، هم‌چنین در دردهای نوروپاتی استفاده می‌شود.

گروه 1C

فلکائینید	مهار انتخابی I_{Na} وابسته به مصرف و وابسته به وضعیت؛ کاهش سرعت هدایت و فعالیت ضربان سازی	آریتمی‌های مقاوم به درمان خوراکی	افزایش آریتمی‌ها؛ تحریک CNS
-----------	---	----------------------------------	-----------------------------

گروه 2

پروپرانولول	مسدود ساختن گیرنده‌های β_1 ؛ آهسته ساختن فعالیت ضربان سازی	پس از انفارکتوس میوکارد جهت پیشگیری از مرگ ناگهانی ناشی از فیبریلاسیون بطنی؛ تیروتوکسیکوز	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۴ تا ۶ ساعت	اسپاسم برونش؛ سرکوب عملکرد قلبی، بلوک AV، افت فشارخون (فصل ۱۰ را ببینید)
-------------	--	---	-------------------------------------	--

متوپرولول: مشابه پروپرانولول اما انسداد انتخابی گیرنده β_1

اسمولول: انسداد انتخابی گیرنده β_1 فقط از راه وریدی، مدت اثر ۱۰ دقیقه. مورد مصرف در آریتمی‌های حول و حوش عمل و آریتمی ناشی از تیروتوکسیکوز

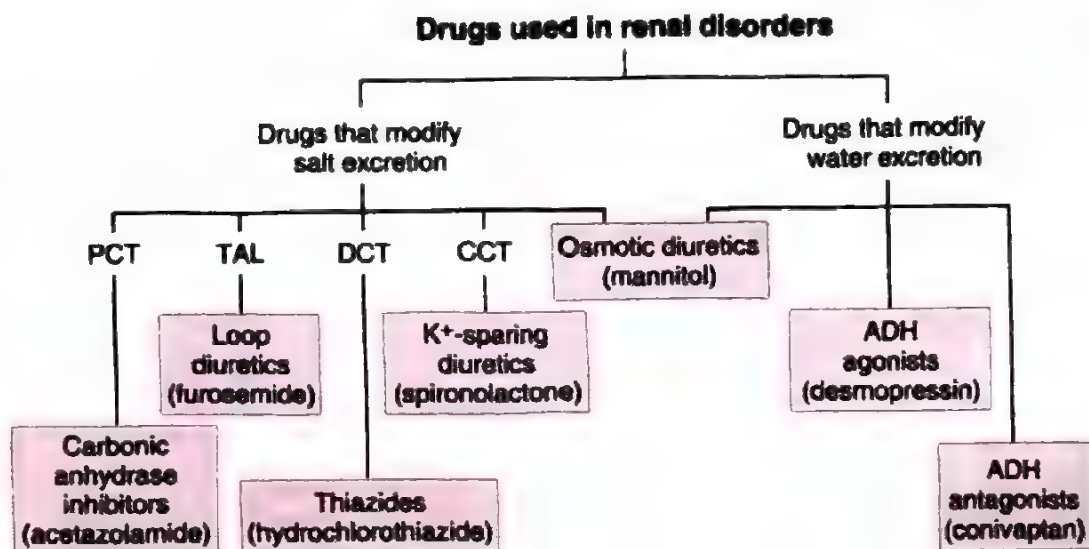
جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد آریتمی (ادامه)

گروه	مکانیسم اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
گروه 3				
آمیودارون	انسداد قوی Ix باعث طولانی شدن قابل توجه زمان پتانسیل عمل و زمان تحریک ناپذیری می شود. فعالیت گروه I سرعت هدایت را کاهش می دهد؛ فعالیت گروه II و IV خاصیت ضد آریتمی اضافه تر ایجاد می کند.	آریتمی های مقاوم به درمان؛ به صورت توصیه نشده در بسیاری از آریتمی ها به کار می رود (طیف درمانی وسیع)	خوراکی، تزریقی نیمه عمر و مدت اثر: ۱ تا ۱۰ هفته	ناهنجاری های تیروئید، انباشت در پوست و قرنیه، فیبروز ریوی، نوریت اپتیک، تورساد با آمیودارون نادر است.
سوتالول	مسدود ساختن Ix و گیرنده بتا آدرنرژیک	آریتمی های بطنی و فیبریلاسیون دهلیزی	خوراکی مدت اثر: ۷ ساعت	torsades de pointes وابسته به دوز سرکوب عملکرد قلب
ایبوتیلید	مسدود ساختن انتخابی Ix؛ پتانسیل عمل و فاصله QT طولانی می شود	درمان فیبریلاسیون دهلیزی حاد	فقط به صورت وریدی مدت اثر: ۶ ساعت	torsade de pointes
دوفتیلید	همانند ایبوتیلید	درمان و پیشگیری از فیبریلاسیون دهلیزی	خوراکی مدت اثر: ۷ ساعت	torsade de pointes
گروه 4				
وراپامیل	مسدود ساختن وابسته به مصرف و وابسته به وضعیت IC _a ، هدایت در گره AV و فعالیست ضربان سازی را آهسته می کند؛ طولانی شدن فاصله PR	آریتمی های گره AV، به ویژه در پیشگیری	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۷ ساعت	سرکوب عملکرد قلب؛ یبوست، افت فشارخون
دیلتiazم	همانند وراپامیل	کنترل سرعت ضربانات در فیبریلاسیون دهلیزی	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۶ ساعت	همانند وراپامیل
دی هیدروپیریدین ها: مهارکننده های کانال کلسیم اما در درمان آریتمی قلبی مفید نیستند؛ گاهی باعث تشدید آریتمی قلبی می شوند				

جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد آریتمی (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
متفرقه				
آدنوزین	افزایش I_K دیاستولی در گره AV که باعث هیپرپلاریزاسیون قابل توجه و بلوک هدایتی می شود؛ کاهش I_{Ca}	تاکیکاردی حاد گرمی	فقط وریدی مدت اثر: ۱۰ تا ۱۵ ثانیه	برافروختگی، اسپاسم برونش، درد قفسه سینه، سردرد
یون پتاسیم	افزایش همه جریان های پتاسیمی، کاهش خودکاری، کاهش سمیت دیورتال	آریتمی های ناشی از سمیت دیگوکسین و سایر آریتمی ها در صورت پایین بودن پتاسیم	خوراکی یا وریدی	هم هیپوکالمی و هم هیپرکالمی با ایجاد آریتمی همراه می باشند. هیپرکالمی شدید باعث ایست قلبی می شود
یون منیزیم	به درستی معلوم نیست، احتمالاً افزایش فعالیت Na^+/K^+ ATPase	آریتمی های ناشی از سمیت دیگوکسین و سایر آریتمی ها در صورت پایین بودن منیزیم سرم	وریدی	ضعف عضلانی، هیپرمنیزیمی شدید می تواند باعث فلج تنفسی گردد

داروهایی که بر کلیه اثر می‌گذارند، کاربردهای مهمی در اختلالات اندوکراین، قلبی عروقی و کلیوی دارند. این اختلالات عمدتاً شامل هومئوستاز آب و سدیم می‌شود. هر بخش از نفرون - توبول پیچیده پروگزیمال (PCT)، بازوی صعودی ضخیم قوس هنله (TAL)، توبول پیچیده دیستال (DCT)، و توبول جمع‌کننده قشری (CCT) - مکانیسم متفاوتی برای بازجذب سدیم و سایر یون‌ها دارد. گروه‌بندی دیورتیک‌های دفع‌کننده سدیم براساس این بخش‌ها و فرایندها در نفرون می‌باشد. داروهای بسیار دیگری هم هستند که عمدتاً بر دفع آب اثر می‌گذارند. تأثیر هر داروی دیورتیک را می‌توان با اطلاع از بخشی از نفرون که دارو بر آن اثر می‌کند، پیش‌بینی کرد.



دخیل در بازجذب نمک و آب در هر یک از ۴ بخش اصلی توبول، دیورتیک‌هایی نیز که در این بخش‌ها اثر می‌کنند هر کدام سازوکار متفاوتی دارند. اکثر دیورتیک‌ها از سمت داخل مجرای غشا اثر می‌کنند. یک استثنا گروه دارویی آنتاگونیست گیرنده آلدوسترون (مثل اسپیرنولاکتون و ایلرنون) می‌باشد؛ این داروها از سمت قاعده‌ای - جانبی وارد سلول توبول جمع‌کننده شده، به گیرنده سیتوپلاسمی آلدوسترون متصل می‌شوند. کلیه حاوی گیرنده‌های متعدد آدنوزین و پروستاگلاندین است. آگونیست و آنتاگونیست‌ها در این

مکانیسم‌های انتقال مواد در کلیه و گروه‌های دارویی دیورتیک

کلیه هم نمک‌های آلی و هم نمک‌های معدنی را با سرعتی بسیار بالا (۱۸۰ لیتر در روز) در گلومرول پالایش می‌کند و باید درصد قابل توجهی از این مواد را قبل از دفع در ادرار بازیافت کند. سازوکارهای اصلی نقل و انتقال مواد جهت بازیافت یون‌ها و آب در بخش‌های مختلف نفرون در شکل ۱-۱۵ نمایش داده شده‌اند. به علت تفاوت سازوکارهای

واژه‌های کلیدی

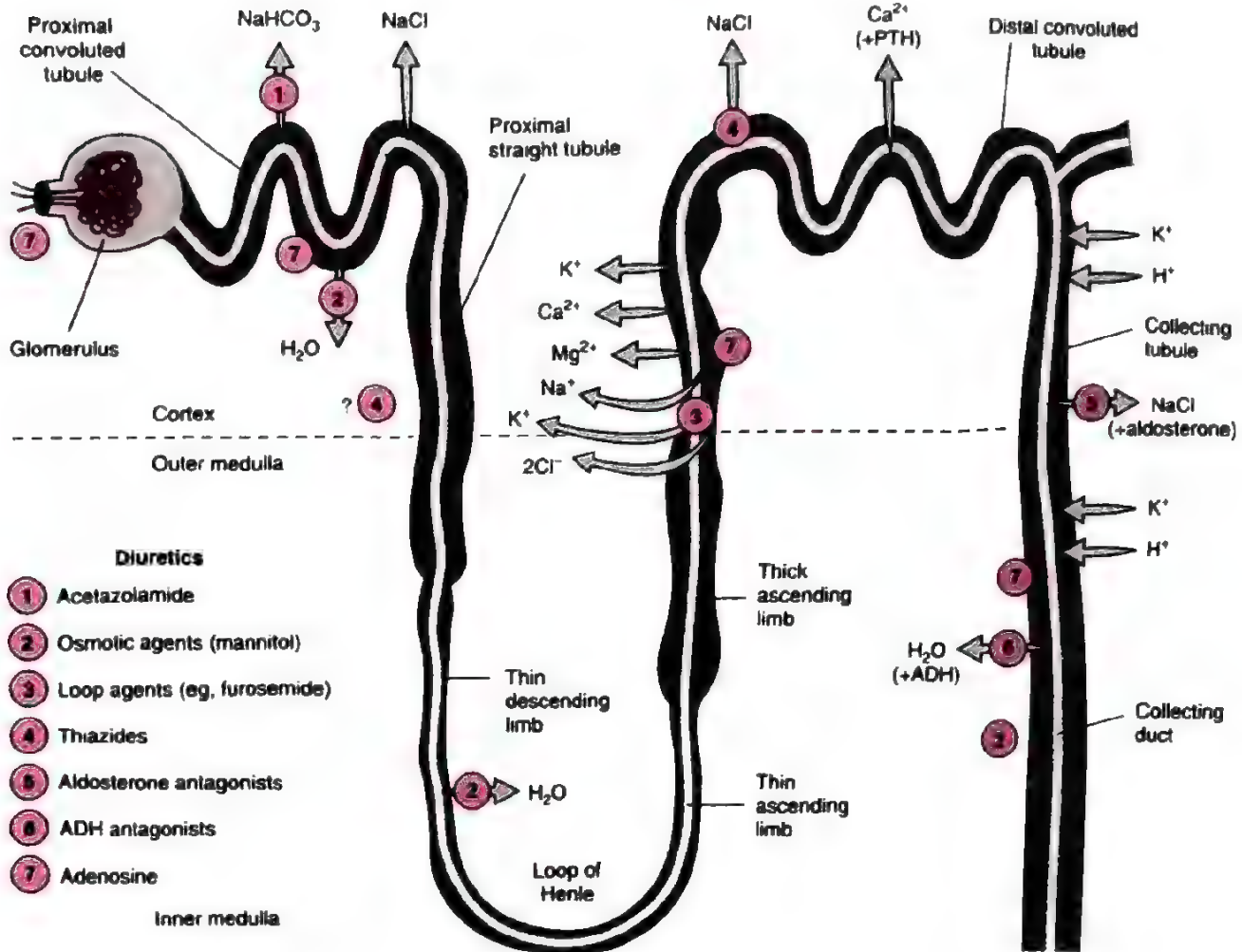
یک دیورتیک که به شکل انتخابی، دفع بیکربنات سدیم را افزایش می‌دهد؛ مثال: مهارکننده کربنیک آنهیدراز.	دیورتیک بیکربنات
بخشی از نفرون که مواد محلول را بدون آب برداشت می‌کند؛ بازوی صعودی ضخیم و توبول پیچیده دیستال، بخشهای فعال جذب کننده نمک هستند که نسبت به آب تراوانیستند.	بخش رقیق‌کننده
یک اختلال در تعادل الکترولیتها و pH بدن که در اثر آن، سطح کلر افزایش و غلظت بیکربنات و pH خون کاهش می‌یابد. این حاصل دیورز بیکربنات است.	اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک
یک اختلال در تعادل الکترولیتها و pH بدن که در اثر آن، سطح پتاسیم سرم کاهش و pH خون افزایش می‌یابد. این نتیجه تجویز دیورتیکهای قوس هنله و تیاژیدها است.	آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک
از بین رفتن قدرت تغلیظ ادرار در کلیه‌ها در اثر عدم پاسخ‌دهی به هورمون آنتی‌دیورتیک (سطح ADH طبیعی یا بالا است).	دیابت بی مزه نفروژتیک
از بین رفتن قدرت تغلیظ ادرار در کلیه‌ها در اثر فقدان هورمون آنتی‌دیورتیک (سطح ADH پایین است یا وجود ندارد).	دیابت بی مزه هیپوفیزی
دیورتیکی که مبادله سدیم یا پتاسیم را در لوله جمع‌کننده کاهش می‌دهد؛ دارویی که دفع سدیم را افزایش و دفع پتاسیم را کاهش می‌دهد. مثال: آنتاگونیستهای آلدوسترون.	دیورتیک نگهدارنده پتاسیم
دیورتیکی که دفع اسید اوریک را افزایش می‌دهد؛ معمولاً بازجذب اسیداوریک را در توبول پروگزیمال مهار می‌کند. مثال: اسید اتاکرینیک.	دیورتیک اوریکوزوریک

سلول توبول از دی‌اکسید کربن ساخته و به بافت بینابینی منتقل می‌گردد. سدیم جداگانه توسط ناقل NHE3 از مجرا بازجذب می‌شود (در تبادل با یون هیدروژن) و توسط پمپ سدیم - پتاسیم (Na^+/K^+ ATPase) به فضای بینابینی حمل می‌گردد. کربنیک آنهیدراز - آنزیم مورد نیاز برای بازجذب بیکربنات در حاشیه مسواکی و در سیتوپلاسم - هدف داروهای دیورتیک مهارکننده کربنیک آنهیدراز است. همچنین بازجذب و ترشح فعال اسیدها و بازهای ضعیف در لوله پروگزیمال انجام می‌گیرد. بخش اعظم انتقال اسید ضعیف در قسمت مستقیم S_2 از توبول پروگزیمال (در سمت دیستال به بخش پیچیده) روی می‌دهد. انتقال اسید اوریک بسیار مهم است و هدف برخی از داروهای به کار رفته در درمان نقرس می‌باشد (فصل ۳۶). بازهای ضعیف در قسمت‌های S_1 و S_2 جابجا می‌شوند. یک هم - ناقل (Cotransporter) سدیم - گلوکز (SGLT2) مسئول بازجذب گلوکز در توبول پروگزیمال است و مهارکننده‌هایی در حال حاضر در دسترس هستند که این ناقل را مهار کرده و قند خون را در دیابتی‌ها کاهش می‌دهند.

محل‌ها به طور مستقیم می‌توانند عملکرد کلیه و پاسخ به داروهای دیورتیکی را تغییر دهند. پروستاگلاندین‌ها در حفظ فیلتراسیون گلومرولی مهم هستند. زمانی که سنتز پروستاگلاندینها مهار می‌شود، مثلاً، توسط داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) (فصل ۳۶)، اثربخشی بیشتر دیورتیک‌ها کاهش می‌یابد.

توبول پیچیده پروگزیمال (PCT)

وظیفه این بخش از نفرون، بازجذب ایزواسموتیک اسیدهای آمینه، گلوکز و کاتیون‌های متعدد است. این قسمت محل اصلی بازجذب کلرید سدیم و بیکربنات سدیم نیز می‌باشد. توبول پروگزیمال محل بازجذب ۶۰ تا ۷۰ درصد سدیم است. در حال حاضر هیچ دارویی بر بازجذب کلرید سدیم در این محل مستقیماً اثر ندارد. مکانیسم بازجذب بیکربنات در شکل ۱۵-۲ نشان داده شده است. بیکربنات خود به سختی از غشای مجرا بازجذب می‌شود، ولی تبدیل بیکربنات به دی‌اکسید کربن از طریق اسید کربنیک، امکان بازجذب سریع دی‌اکسیدکربن را فراهم می‌آورد. سپس بیکربنات در داخل



شکل ۱-۱۵. سیستم‌های انتقال در توبول و محل اثر دیورتیک‌ها. دایره و پیکان‌ها نشانگر یون‌های هدف دیورتیک‌هایی هستند که با شماره مشخص شده‌اند. علامت سؤال‌ها نشانگر محل‌های احتمالی تأثیر برخی داروها هستند.

مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز

الف) داروی نمونه و مکانیسم اثر

استازولامید سردسته داروهای این گروه است. این دیورتیک‌ها مشتقات سولفونامید هستند. مکانیسم اثر، مهار کربنیک آنهیدراز در حاشیه مساوی و داخل سلول‌های لوله پیچیده پروگزیمال است (شکل ۲-۱۵). کربنیک آنهیدراز در سایر بافت‌ها نیز یافت می‌شود و نقش مهمی در ترشح مایع مغزی - نخاعی و زلالیه ایفا می‌کند. مهار کربنیک آنهیدراز بوسیله استازولامید در همه بافت‌های بدن رخ می‌دهد.

ب) اثرات

تأثیر اصلی در کلیه، دیورز بیکربنات است (یعنی بیکربنات سدیم دفع می‌شود)؛ بیکربنات بدن کاهش می‌یابد و اسیدوز متابولیک روی می‌دهد. با افزایش سدیمی که به لوله جمع کننده قشری می‌رسد، قسمتی از سدیم مازاد بازجذب و پتاسیم دفع می‌شود که در نتیجه، اتلاف شدید پتاسیم روی می‌دهد (جدول ۱-۱۵). با تخلیه بیکربنات، دفع بیکربنات سدیم کند می‌شود (علی‌رغم ادامه مصرف دیورتیک) و دیورز در عرض ۲ تا ۳ روز خودبه خود محدود می‌شود. ترشح بیکربنات به زلالیه توسط اپی تلیوم مزگانی در چشم و به مایع مغزی - نخاعی توسط شبکه کوروئید کاهش می‌یابد. در چشم، یک افت فشار داخل چشمی مفید حاصل می‌شود. در CNS، اسیدوز مایع مغزی - نخاعی موجب افزایش تهویه

جدول ۱-۱۵. تغییرات الکترولیتی ناشی از تجویز دیورتیک‌ها.

Group	Amount in Urine			Body pH
	NaCl	NaHCO ₃	K ⁺	
Carbonic anhydrase inhibitors	↑ ^a	↑↑↑ ^a	↑ ^a	Acidosis ^b
Loop diuretics	↑↑↑↑	—	↑	Alkalosis
Thiazides	↑↑	↑,—	↑	Alkalosis
K ⁺ -sparing diuretics	↑	—	↓	Acidosis

^aSelf-limited (2-3 days).

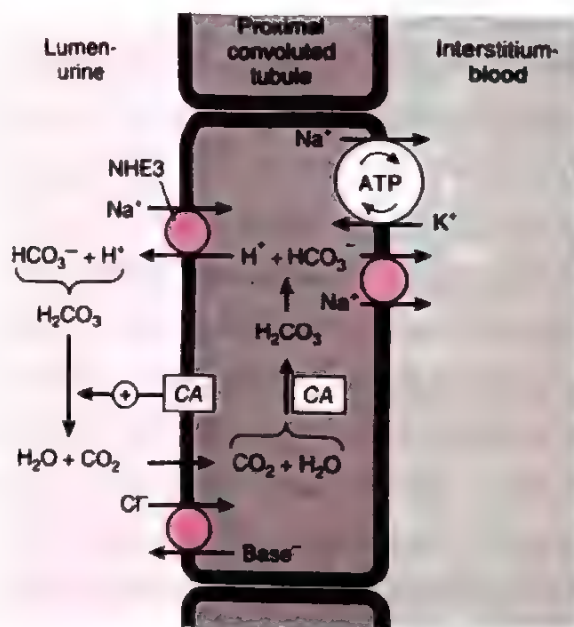
^bNot self-limited.

(دورزولامید^۲، برینزولامید^۳) برای مصرف طولانی مدت در چشم در دسترس است. همچنین استازولامید برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان^۴ (بیماری ارتفاع بالا) بکار می‌رود. این دارو به عنوان دیورتیک فقط در مواردی تجویز می‌شود که ادم با آلکالوز متابولیک شدید همراه باشد.

خواب‌آلودگی و گزگز بعد از مصرف خوراکی شایع است. حساسیت متقاطع بین این داروها با کلیهٔ مشتقات سولفونامید (سایر دیورتیک‌های سولفونامیدی، داروهای پایین آورندهٔ قند خون، سولفونامیدهای آنتی‌باکتریال) نادر است اما رخ می‌دهد. قلیایی کردن ادرار بوسیلهٔ این داروها ممکن است زمینه را برای رسوب نمک‌های کلسیم و تشکیل سنگ‌های کلیوی فراهم سازد. اتلاف کلیوی پتاسیم ممکن است شدید باشد. در بیماران مبتلا به اختلالات کبدی، اغلب مقادیر زیادی آمونیاک به شکل یون آمونیوم در ادرار دفع می‌شود. اگر به این بیماران استازولامید تجویز گردد قلیایی شدن ادرار مانع تبدیل آمونیاک به یون آمونیوم خواهد شد. در نتیجه ممکن است به علت افزایش بازجذب آمونیاک و هیپرامونمی دچار انسفالوپاتی کبدی گردند.

بازوی صعودی ضخیم قوس هنله (TAL)

در این بخش، سدیم، پتاسیم و کلر به خارج از مجرا به بافت



شکل ۲-۱۵. مکانیسم بازجذب بیکربنات سدیم در سلول توبول پروگزیمال. NHE3، مبادله کنندهٔ سدیم-هیدروژن ۳؛ CA، کربنیک آنهیدراز.

می‌شود که می‌توان از آن در بیماری ارتفاع بالا^۱ استفاده کرد. اثرات دارو بر چشم و مایع مغزی نخاعی خودمحدودشونده نیستند.

پ) کاربردهای بالینی و عوارض

استازولامید به صورت وریدی در درمان گلوکوم حاد شدید استفاده می‌شود (جدول ۲-۱۰). استازولامید را می‌توان از راه خوراکی نیز تجویز کرد، اما امروزه آنالوگ‌های موضعی آن

1- high-altitude sickness

2- dorzolamide

3- brinzolamide

4- acute mountain sickness

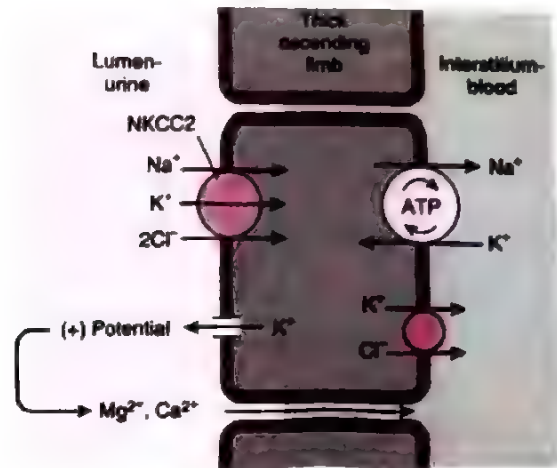
بومتاناید^۳ و تورزماید^۴ مشتقات سولفونامید هستند. اسید اتاکرینیک یک مشتق اسید فنوکسی استیک است؛ این دارو یک سولفونامید نیست، ولی با همان مکانیسم عمل می‌کند. دیورتیک‌های قوس هنله، هم‌انتقالی سدیم و پتاسیم و کلر را مهار می‌کنند (شکل ۳-۱۵، NKCC2). دیورتیک‌های قوس هنله، نسبتاً کوتاه‌اثر هستند (دیورز معمولاً در عرض یک دوره چهار ساعته بعد از یک دوز روی می‌دهد).

ب) اثرات

دوز کامل یک دیورتیک قوس هنله، در صورت طبیعی بودن میزان پالایش گلومرولی، دیورز شدید کلرید سدیم ایجاد می‌کند و ممکن است حجم خون به میزان قابل توجهی کاهش یابد. اگر خون‌رسانی بافتی کامل باشد، مایع ادم به سرعت دفع می‌شود. قدرت رقیق‌کنندگی نفرون کاهش می‌یابد، زیرا قوس هنله محل اصلی رقیق کردن ادرار است. همچنین مهار ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ پتانسیل مثبت مجرا را از بین می‌برد که بازجذب کاتیون‌های دوظرفیتی را کاهش می‌دهد. در نتیجه، دفع کلسیم به شدت افزایش می‌یابد. اگر حجم خون حفظ شود، اسید اتاکرینیک یک داروی اوریکوزوریک با قدرت متوسط است. ورود مقدار زیادی سدیم به لوله جمع‌کننده ممکن است باعث اتلاف شدید پتاسیم و دفع پروتون شود؛ ممکن است آلکالوز هیپوکالمیک روی دهد (جدول ۱-۱۵). همچنین دیورتیک‌های قوس هنله، باعث اتساع شدید عروق ریوی می‌شوند که مکانیسم آن ناشناخته است.

پ) کاربردهای بالینی و سمیت

کاربرد اصلی دیورتیک‌های قوس هنله، در درمان اختلالات ادماتو است (مانند نارسایی احتقانی قلب، ادم حاد ریوی و آسیت). گاه از این داروها در فشارخون بالا استفاده می‌شود (در صورتی که پاسخ به تiazیدها کافی نباشد)، ولی مدت اثر کوتاه دیورتیک‌های قوس، یکی از ایرادات آنها در این بیماری می‌باشد. یکی دیگر از کاربردهای کمتر رایج اما مهم این داروها در درمان هیپرکلسمی شدید است. برای درمان این



شکل ۳-۱۵. مکانیسم بازجذب سدیم، پتاسیم و کلر توسط ناقل NKCC2 در بازوی صعودی ضخیم قوس هنله. توجه کنید که پمپ شدن پتاسیم به داخل سلول از مجرا و بافت بینابینی، به غلظت بالا و غیرفیزیولوژیک پتاسیم در داخل سلول می‌انجامد. حرکت پتاسیم در جهت شیب غلظت به طرف مجرا و حمل بار مثبت اضافی، از پدیده فوق جلوگیری می‌کند. این بار مثبت، به بازجذب کلسیم و منیزیم کمک می‌کند.

بینابینی کلیه پمپ می‌شوند. همچنین این بخش یک مکان مهم برای بازجذب کلسیم و منیزیم می‌باشد (شکل ۳-۱۵). بازجذب سدیم، پتاسیم و کلر، همگی توسط ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ انجام می‌گیرد که هدف دیورتیک‌های قوس هنله است. این هم‌ناقل^۱ بخشی از شیب غلظت برای مکانیسم تغلیظ‌کننده^۲ خلاف جهت^۳ در کلیه را فراهم می‌کند و مسؤول بازجذب ۲۰ تا ۳۰ درصد از سدیم پالایش شده در گلومرول است. از آنجایی که پتاسیم از هر دو سمت (مجرا و غشای قاعده‌ای) به سلول پمپ می‌شود، یک راه فرار باید وجود داشته باشد؛ این راه از طریق یک کانال انتخابی پتاسیم به طرف مجرا فراهم می‌گردد. چون پتاسیمی که از این کانال‌ها می‌گذرد، با یک آنیون همراهی نمی‌شود، یک بار مثبت خالص در مجرا بوجود می‌آید. این پتانسیل مثبت نیروی لازم برای بازجذب کلسیم و منیزیم را فراهم می‌کند.

دیورتیک‌های قوس هنله

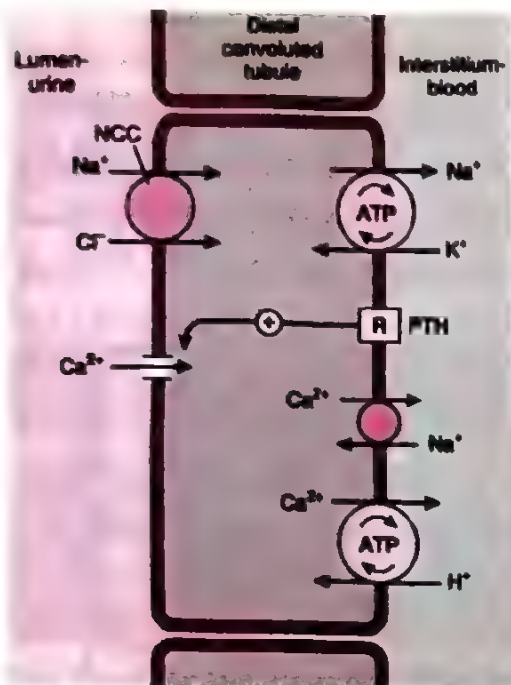
الف) داروی نمونه و مکانیسم اثر
فوروزماید سردسته این گروه است. فوروزماید،

1- cotransporter

2- countercurrent - concentrating mechanism

3- bumetanide

4- torsemide



شکل ۴-۱۵. مکانیسم بازجذب سدیم و کلر توسط NCC در توبول پیچیده دیستال. یک مکانیسم بازجذب جداگانه، با واسطه هورمون پاراتیروئید (PTH)، برای حرکت کلسیم از ادرار به داخل سلول وجود دارد. این کلسیم باید توسط مبادله کننده سدیم-کلسیم به خون بازگردد. R، گیرنده PTH.

اثر آنها ۶ تا ۱۲ ساعت است که بسیار طولانی تر از دیورتیک های قوس هنله می باشد. کلروتیازید تنها تیازید وریدی در دسترس است.

ب) اثرات

در دوز کامل، تیازیدها باعث دیورز متوسط اما پایدار سدیم و کلر می شوند. ممکن است آلكالوز متابولیک هیپوکالمیک روی دهد (جدول ۱-۱۵). کاهش انتقال سدیم به سلول توبولی از داخل مجرا سدیم داخل سلولی را کاهش می دهد و مبادله سدیم - کلسیم در غشای قاعده ای جانبی را به پیش می برد. در نتیجه، بازجذب کلسیم از ادرار افزایش و مقدار کلسیم ادرار کاهش می یابد (که این عکس اثر دیورتیک های قوس هنله است). با توجه به این که داروها بر بخش رقیق کننده نفرون اثر می کنند، ممکن است دفع آب را مختل کنند و هیپوناترمی ترقیقی^۱ بوجود آید. تیازیدها فشارخون را

اختلال تهدید کننده حیات، اغلب از دوز بالای فوروزماید به همراه مایع و الکترولیت (کلرید سدیم و پتاسیم) تزریقی استفاده می شود. باید توجه کنیم که دیورز بدون تجویز مایع، باعث تغلیظ خون می شود؛ غلظت کلسیم سرم کاهش نیافته و حتی ممکن است بالاتر رود.

دیورتیک های قوس هنله معمولاً باعث آلكالوز متابولیک هیپوکالمیک می شوند (جدول ۱-۱۵). از آنجایی که مقدار زیادی سدیم به لوله های جمع کننده وارد می شود، اتلاف پتاسیم (که توسط کلیه و در تلاش برای حفظ سدیم انجام می شود) ممکن است بسیار شدید باشد. با توجه به این که این داروها بسیار کارآمد هستند، احتمال بروز هیپوولمی و عوارض قلبی - عروقی وجود دارد. تأثیر نامطلوب بر شنوایی از عوارض مهم دیورتیک های قوس هنله است. سولفونامیدهای این گروه ممکن است باعث آلرژی بارز سولفونامیدی شوند مانند راش.

توبول پیچیده دیستال (DCT)

در این بخش، سدیم و کلر فعالانه به خارج مجرا پمپ می شوند که این کار از طریق ناقل Na^+/Cl^- صورت می گیرد (شکل ۴-۱۵). این هم ناقل هدف دیورتیک های تیازیدی است. توبول پیچیده دیستال مسئول بازجذب حدود ۵ تا ۸ درصد از سدیم می باشد. کلسیم نیز در این بخش تحت کنترل هورمون پاراتیروئید (PTH) بازجذب می شود. ورود کلسیم بازجذب به خون، به فرآیند مبادله کلسیم - سدیم نیاز دارد (فصل ۱۳).

دیورتیک های تیازیدی

الف) داروی نمونه و مکانیسم اثر

هیدروکلروتیازید سرده ست داروهای این گروه است. تمام داروهای این گروه، مشتقات سولفونامید هستند. اندک مشتقاتی که حلقه تیازیدی بارز را ندارند، همچنان دارای اثرات مشابه تیازیدها هستند و لذا آنها را شبه تیازید در نظر می گیرند. نقش اصلی تیازیدها، مهار انتقال کلرید سدیم در قسمت ابتدایی توبول پیچیده دیستال است (شکل ۴-۱۵، NCC). تیازیدها را می توان از راه خوراکی تجویز کرد و مدت

1- dilutional hyponatremia

کاهش می‌دهند. حداکثر اثر کاهنده فشارخون با دوز کمتر از مقدار لازم برای ایجاد حداکثر تأثیر دیورتیک حاصل می‌گردد (فصل ۱۱) **کلر تالیدون** طولانی‌اثرتر از هیدروکلروتیازید است و ممکن است به ویژه در پرفشاری خون ارزشمند باشد. مهار تولید پروستاگلاندین‌های کلیوی کارایی تیازیدها را کاهش می‌دهد. اگر یک تیازید به همراه یک دیورتیک قوس هنله تجویز شود، یک اثر هم‌افزایی^۱ حاصل می‌گردد که با دیورز شدید همراه است.

پ) کاربردهای بالینی و عوارض

کاربرد اصلی تیازیدها در درمان فشارخون بالا است که برای این منظور، مدت اثر طولانی و شدت اثر متوسط آنها بسیار مفید می‌باشد. یک کاربرد دیگر، درمان درازمدت اختلالات ادماتو (نظیر نارسایی احتقانی قلب) است. گرچه معمولاً دیورتیک‌های قوس هنله ترجیح داده می‌شوند. در برخی از بیماران می‌توان از تشکیل سنگ کلیه کلسیمی مزمن به کمک تیازیدها پیشگیری کرد، زیرا این داروها می‌توانند غلظت کلسیم ادرار را کاهش دهند. تیازیدها همچنین در درمان دیابت بی‌مزه نفروژنیک به کار می‌روند.

دیورز شدید سدیم همراه با هیپوناترمی، یک عارضه زودرس ناشایع اما خطرناک تیازیدها است. درمان درازمدت در اغلب موارد با اتلاف پتاسیم همراه است، زیرا مقدار زیادی سدیم به لوله‌های جمع‌کننده وارد می‌شود؛ توپول‌های جمع‌کننده قشری با بازجذب سدیم و دفع پتاسیم این وضعیت را جبران می‌کنند. در بیماران دیابتی ممکن است هیپرگلیسمی شدید روی دهد. همچنین سطح اسید اوریک و لیپید سرم در برخی افراد افزایش می‌یابد. ترکیب با داروهای لوپ ممکن است منجر به ایجاد سریع هیپوولمی شدید و کلاپس قلبی عروقی شود. تیازیدها سولفونامید بوده و امکان آلرژی در افراد حساس به سولفونامید وجود دارد.

توبول جمع‌کننده قشری (CCT)

آخرین بخش نفرون، آخرین محل بازجذب توپولی سدیم است که توسط آلدوسترون کنترل می‌شود (شکل ۵-۱۵)؛

آلدوسترون، یک هورمون استروئیدی است که توسط قشر غده فوق‌کلیه ترشح می‌شود. ۲ تا ۵ درصد از کل سدیم پالایش شده در این بخش بازجذب می‌شود؛ اگر ترشح آلدوسترون افزایش یابد این مقدار نیز بیشتر می‌شود. بازجذب سدیم از طریق کانال (نه یک ناقل) می‌باشد و با دفع پتاسیم یا یون هیدروژن همراه است. لذا لوله جمع‌کننده محل اصلی اسیدی کردن ادرار و آخرین مکان دفع پتاسیم می‌باشد. گیرنده آلدوسترون و کانال‌های سدیم محل اصلی اثر دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم^۲ می‌باشند. بازجذب آب در لوله‌های جمع‌کننده واقع در مدولا تحت کنترل هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) انجام می‌شود.

دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم

الف) داروی نمونه و مکانیسم اثر

اسپیرونولاکتون و **اپلرنون** مشتقات استروئیدی هستند و به عنوان آنتاگونیستهای فارماکولوژیک آلدوسترون در لوله‌های جمع‌کننده عمل می‌کنند. این داروها پس از ترکیب با گیرنده آلدوسترون داخل سلولی، بیان ژن‌های کنترل‌کننده ساخت کانالهای سدیمی اپی‌تلیومی (ENaC) و $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ را کاهش می‌دهند. **آمیلوراید**^۳ و **تریامترن**^۴ با مسدود کردن کانال‌های سدیمی در همان بخش از نفرون عمل می‌کنند (شکل ۵-۱۵) (این داروها کانال‌های I_{Na} را در غشاهای تحریک‌پذیر مسدود نمی‌کنند). آغاز و پایان اثر اسپیرونولاکتون و اپلرنون، آهسته است (۲۴ تا ۷۲ ساعت). مدت اثر آمیلوراید و تریامترن ۱۲ تا ۲۴ ساعت است.

ب) اثرات

همه داروهای این گروه باعث افزایش پاکسازی سدیم و کاهش دفع یون پتاسیم و هیدروژن می‌شوند و لذا عنوان دیورتیک‌های "نگهدارنده پتاسیم" را به خود گرفته‌اند. این داروها ممکن است باعث اسیدوز متابولیک هیپرکالمیک شوند (جدول ۱-۱۵).

1- synergistic effect
3- amiloride

2- potassium sparing
4- triamterene

آلدوسترون استفاده شود (از جمله مهارکننده‌های ACE یا مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین)، احتیاط کامل لازم است. اسپیرونولاکتون ممکن است باعث اختلالات درون‌ریز شود (از جمله بزرگی پستان و اثرات ضدآندروژن). اپلرنون میل اتصالی کمتری برای گیرنده‌های استروئیدی گنادی دارد.

حفظ مهارت: ترکیبات دیورتیک و الکترولیتها

(فصل ۱۳ را ببینید)

تداخلات احتمالی گلیکوزیدهای قلبی (دیگوکسین) با گروه‌های اصلی دیورتیک‌ها را شرح دهید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

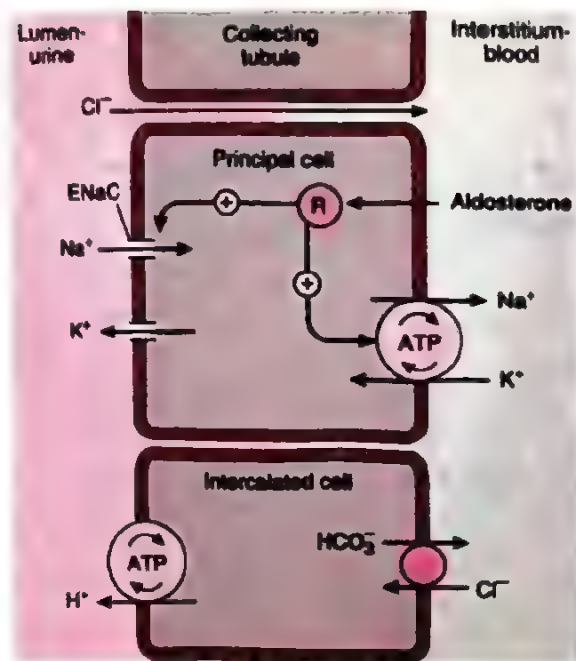
دیورتیک‌های اسمزی

(الف) داروی نمونه و مکانیسم اثر

مانیتول که سردسته دیورتیک‌های اسمزی است، از راه داخل وریدی تجویز می‌شود. سایر داروهایی که با مانیتول طبقه‌بندی می‌شوند، (که بندرت استفاده می‌شوند) عبارتند از: گلیسرین، ایزوسورباید (نه ایزوسورباید دی‌نیترات)، و اوره. از آنجایی که مانیتول آزادانه از گلوبمرول پالایش می‌شود ولی بازجذب آن از توبول ناچیز است، در درون مجرا باقی می‌ماند و آب را بواسطه اثر اسمزی خود نگه می‌دارد. محل اصلی تأثیر این دارو، لوله پیچیده پروگزیمال است که در آن، بخش اعظم بازجذب ایزواسموتیک در شرایط طبیعی رخ می‌دهد. همچنین بازجذب آب در بازوی نزولی قوس هنله و توبول جمع‌کننده کاهش می‌یابد.

(ب) اثرات

حجم ادرار افزایش می‌یابد. دفع اکثر املاح پالایش شده افزایش خواهد یافت، مگر آن‌که بازجذب فعال داشته باشند. دفع سدیم معمولاً افزایش می‌یابد، زیرا سرعت جریان ادرار در توبول به شدت بالا می‌رود و ناقلین سدیم نمی‌توانند با برداشت این سرعت سازگار شوند. همچنین مانیتول با برداشت اسموتیک آب از بافت به خون، حجم مغز و فشار داخل جمجمه را کاهش می‌دهد. تأثیر مشابه در چشم دیده می‌شود.



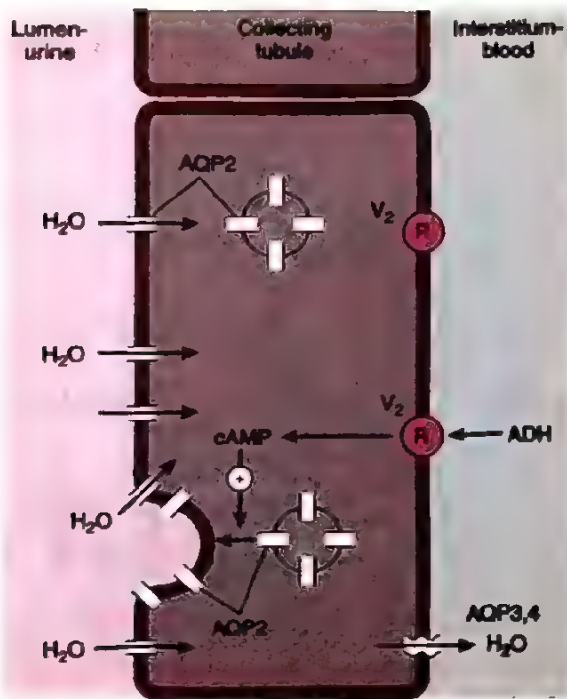
شکل ۵-۱۵. مکانیسم حرکت یون‌های سدیم، پتاسیم و هیدروژن در سلولهای لوله جمع‌کننده. آلدوسترون ساخت Na^+/K^+ ATPase و کانال‌های اپی‌تلیومی سدیم (ENaC) و کانال‌های پتاسیم را تنظیم می‌کند. آلدوسترون قبل از ورود به هسته، با یک گیرنده داخل سلولی (R) ترکیب می‌شود.

(پ) کاربردهای بالینی و عوارض

اگر اتلاف پتاسیم در اثر مصرف درازمدت دیورتیک‌های قوس هنله یا تیازیدها، با مکمل‌های خوراکی پتاسیم کنترل نشود، معمولاً به داروهای این گروه پاسخ می‌دهد. این داروها همچنین در ترکیب با تیازید در یک قرص واحد در دسترس هستند.

آلدوسترون‌نسیسم (مثل افزایش سطح آلدوسترون سرم که در سیروز رخ می‌دهد) یک مورد مصرف مهم برای اسپیرونولاکتون است. آلدوسترون‌نسیسم یکی از ویژگی‌های نارسایی قلبی نیز می‌باشد و نشان داده شده که اسپیرونولاکتون می‌تواند فواید درازمدت بسیاری در این بیماری داشته باشد (فصل ۱۳). بخشی از این تأثیر ممکن است در قلب باشد که هنوز به درستی شناخته نشده است.

مهم‌ترین عارضه جانبی این داروها، هیپرکالمی است. این داروها را هرگز نباید به همراه یک مکمل پتاسیم تجویز کرد. اگر قرار است هم‌زمان از سایر داروهای آنتاگونیست



شکل ۶-۱۵. مکانیسم انتقال آب از خلال غشای سلول‌های لوله جمع‌کننده. آکواپورین ۳ و ۴ (AQP 3,4) به طور طبیعی در غشاهای قاعده‌ای-جانبی وجود دارند، اما AQP 2 که یک کانال آب در سمت مجرای است فقط در حضور ADH یا پپتیدهای ضدادراری مشابه که بر گیرنده V_2 وازوپرسین اثر می‌کنند، در غشا قرار داده می‌شود.

توبول می‌گردد (شکل ۶-۱۵). کونیوآپتان یک مهارکننده ADH در محل گیرنده‌های V_2 و V_{1a} است. تولوآپتان مسدودکننده انتخابی تر V_2 می‌باشد و تعادل آن برای اتصال به V_1 کمتر است. دمکلوسیکلین و لیتیم عملکرد ADH را در نقطه‌ای دیستال به تولید cAMP مهار می‌کنند و احتمالاً با قرار داده شدن کانال‌های آب در درون غشا تداخل می‌نمایند.

ب) اثرات و کاربردهای بالینی

۱. آگونیست‌ها - ADH و دسموپرسین حجم ادرار را کاهش و غلظت ادرار را افزایش می‌دهند. ADH و دسموپرسین در دیابت بی‌مزه هیپوفیزی مؤثر هستند. این داروها در نوع نفروژنیک بیماری بی‌تأثیر هستند، ولی محدودیت در مصرف نمک، استفاده از تیازیدها و دیورتیک‌های قوس هنله ممکن

پ) کاربردهای بالینی و سمیت

این داروها برای حفظ حجم بالای ادرار استفاده می‌شوند (مثلاً در افراد مبتلا به کاهش جریان خون کلیه و در اضافه بار مواد محلول در اثر همولیز شدید، سندرم لیز تومور یا رابدومیولیز). مانیتول و سایر داروهای مشابه، به کاهش فشار داخل چشم در گلوکوم حاد و فشار داخل جمجمه در بیماری‌های نورولوژیک کمک می‌کند.

خارج شدن آب از فضای داخل سلولی ممکن است باعث هیپوناترمی و ادم ریوی شود. در پی دفع آب، ممکن است هیپوناترمی رخ دهد. سردرد، تهوع و استفراغ شایع است.

آنتاگونیست‌های SGLT2

Empagliflozin، Canagliflozin، Dapagliflozin برای درمان دیابت تایید شده‌اند. آنها بازجذب فعال گلوکز پالایش شده (فیلتر شده) در توبول پروگزیمال را کاهش و دفع آن را تا ۳۰-۵۰ درصد افزایش می‌دهند. با وجود اینکه این داروها حجم ادرار را زیاد می‌کنند، به عنوان دیورتیک استفاده نمی‌شوند. غلظت بالای گلوکز در ادرار ممکن است منجر به عفونت ادراری گردد.

آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های هورمون آنتی‌دیورتیک

الف) داروی نمونه و مکانیسم اثر

هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) و دسموپرسین سر دسته آگونیست‌های هورمون آنتی‌دیورتیک هستند. این‌ها مواد پپتیدی هستند و باید از راه تزریقی تجویز شوند. کونیوآپتان^۱ و تولوآپتان^۲، آنتاگونیست‌های ADH هستند؛ قبلاً از دمکلوسیکلین برای این منظور استفاده می‌شد. لیتیم نیز اثرات آنتاگونیستی بر ADH دارد ولی هرگز به این منظور تجویز نمی‌شود.

ADH با فعال ساختن گیرنده‌های V_2 که از طریق G_s آنزیم آدنیلیل سیکلاز را تحریک می‌کنند، بازجذب آب از لوله جمع‌کننده را تسهیل می‌کند. افزایش آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) باعث قرارگیری کانال‌های آبی آکواپورین AQP2 اضافه‌تر در غشای مجرای سلول‌های این بخش از

است مفید باشد. این اقدامات حجم خون، یک محرک قوی برای بازجذب از توبول پروگزیمال محسوب می شود را کاهش می دهند. لذا توبول پروگزیمال تاحدودی، اشکال در عملکرد تغلیظ کننده لوله جمع کننده را در دیابت بیمزه نفروژنیک جبران می نماید.

۲. آنتاگونیست ها - آنتاگونیست های ADH با عملکرد ADH و سایر پپتیدهای طبیعی که بر همان گیرنده V_2 اثر می کنند، مقابله می نمایند. چنین پپتیدهایی بوسیله برخی تومورها (مانند کارسینوم سلول کوچک ریه) تولید می شوند و می توانند باعث احتباس شدید آب و هیپوناترمی خطرناک بشوند. این سندرم ترشح نامناسب ADH (SIADH) با دمکلوسیکلین و کونیوپتان یا تولوپتان قابل درمان است. لیتیم نیز مؤثر است، ولی عوارض جانبی بیشتری دارد و هرگز به این منظور استفاده نمی شود. کونیوپتان و تولوپتان نیز در برخی بیماران با نارسایی قلبی استفاده می شوند.

پ) عوارض

با تأثیر ADH یا دسموپرسین، تجمع حجم زیاد آب می تواند باعث هیپوناترمی خطرناک شود. دوز بالای این داروها می تواند باعث افزایش فشارخون در برخی بیماران شود. کونیوپتان و تولوپتان ممکن است باعث میلین زدایی شوند که در صورت تصحیح بسیار سریع هیپوناترمی عارض شده و می تواند عواقب نورولوژیک جدی ایجاد کند. کونیوپتان می تواند در محل تزریق وریدی واکنش هایی ایجاد نماید. در اطفال زیر ۸ سال، دمکلوسیکلین (همانند سایر تتراسیکلین ها) باعث ضایعات استخوان و دندان می شود. یکی از عوارض جانبی لیتیم، دیابت بی مزه نفروژنیک است؛ از این دارو هرگز نباید در درمان SIADH استفاده کرد (بدلیل سایر عوارض جانبی).

سوالات

۱. یک مرد ۷۰ ساله تاجر بازنشسته، با سابقه نارسایی مکرر قلبی و اختلالات متابولیک بستری شده است. او به ادم محیطی شدید و آلكالوز متابولیک دچار شده است. کدام یک از گزینه های زیر، مناسب ترین دارو در درمان ادم وی می باشد؟

الف) استازولامید

ب) دیگوکسین

ج) دوبوتامین

د) اپلرنون

ه) هیدروکلروتیازید

۲. یک مرد ۵۰ ساله، سابقه دوره های مکرر کولیک کلیوی و سنگ های کلیوی کلسیمی دارد. انجام مطالعات دقیق نشان می دهد که وی نقصی در بازجذب کلسیم از توبول پروگزیمال دارد که باعث ایجاد غلظت های بالای نمک های کلسیم در ادرار توبول گشته است. مفیدترین مدر در درمان سنگ های کلسیمی عود کننده کدام است؟

الف) کلرتالیدون

ب) دیازوکساید

ج) اتاکرینیک اسید

د) مانیتول

ه) اسپرونولاکتون

۳. کدام یک از گزینه های زیر اثر مهم درمان درازمدت با دیورتیک های قوس هنله می باشد؟

الف) کاهش دفع ادراری کلسیم

ب) افزایش فشار خون

ج) افزایش فشار عروق ریوی

د) اسیدوز متابولیک

ه) عوارض تراژوژنی در حاملگی

۴. در جدول زیر کدام دارو به درستی با عملکردش همراه است؟ (+ به معنی افزایش و - به معنی کاهش است.)

گزینه دارو	سدیم ادرار	پتاسیم ادرار	تغییر متابولیک
الف استازولامید	+++	+	آلكالوز
ب فوروزامید	++	-	آلكالوز
ج هیدروکلروتیازید	+	++	اسیدوز
د اسپرونولاکتون	+	-	اسیدوز
ه مانیتول	-	++	آلكالوز

۵. کدام یک از دیورتیک های زیر بیشترین فایده را در بیمار کومایی دچار ضایعه مغزی و مبتلا به ادم مغزی دارد؟

الف) استازولامید

ب) آمیلوراید

ج) کلرتالیدون

د) فوروزامید

ه) مانیتول

ع. مردی ۶۲ ساله مبتلا به سرطان پروستات پیشرفته، بعثت کاهش سطح هوشیاری در بخش فوریته‌ها بستری شده است. در آزمایش الکترولیت‌های بیمار، سطح سرمی کلسیم $۱۶/۵$ (مقدار طبیعی بین $۸/۵$ تا $۱۰/۵$) بود. کدام یک از موارد زیر، بیشترین فایده را در درمان هیپرکلسمی شدید دارد؟

الف) استازولامید به علاوه تزریق وریدی محلول نمکی (سالین)

ب) فوروزامید به علاوه تزریق وریدی محلول نمکی

ج) هیدروکلروتیازید به علاوه تزریق وریدی محلول نمکی

د) مانیتول به علاوه تزریق وریدی محلول نمکی

ه) اسپرونولاکتون به علاوه تزریق وریدی محلول نمکی

۷. یک بیمار ۶۰ ساله از گزگز و تهوع گهگاه در پی مصرف یکی از داروهای خود شکایت دارد. او به اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک دچار شده است. او احتمالاً چه دارویی مصرف می‌کند؟

الف) استازولامید برای گلوکوم

ب) آمیلوراید برای ادم همراه با آلدوسترونیزم

ج) فوروزامید برای افزایش شدید فشارخون و نارسایی احتقانی قلب

د) هیدروکلروتیازید برای فشارخون بالا

ه) مانیتول برای ادم مغزی

۸. یک زن ۷۰ ساله بدلیل 'غش کردن' در منزل، در اورژانس بستری شده است. به نظر می‌رسد او دچار هیچ ترومایی در اثر سقوط نشده، ولی فشارخون در حالت درازکش $۱۲۰/۶۰$ و در حالت نشسته $۶۰/۲۰$ است. معاینه عصبی و ECG در حالت درازکش طبیعی است. بیمار بیان می‌کند که اخیراً یک قرص دیورتیک را برای بیماری قلبی خود مصرف کرده است. به نظر شما کدام دارو عامل غش کردن بیمار بوده است؟

الف) استازولامید

ب) آمیلوراید

ج) فوروزامید

د) هیدروکلروتیازید

ه) اسپرونولاکتون

۹. زنی ۵۸ ساله، مبتلا به سرطان ریه دچار اسمولالیتیه پایین غیرطبیعی و هایپوناترمی سرم شده است. کدام دارو به تشکیل ادرار رقیق کمک می‌کند و برای درمان SIADH استفاده می‌شود؟

الف) استازولامید

ب) آمیلوراید

ج) دسموپرسین

د) اسید اتاکرینیک

ه) فوروزامید

و) هیدروکلروتیازید

ز) مانیتول

ح) اسپرونولاکتون

ط) تریامترن

ی) تولوپتان

* ۱. دانشجویی قصد دارد طی تعطیلات، کوهنوردی در ارتفاعاتی در آفریقای جنوبی انجام دهد. وی فرصت ندارد تا به آهستگی با ارتفاع محل تطابق حاصل کند. چه دارویی برای جلوگیری از بروز بیماری ارتفاع بالا مفید است؟

الف) استازولامید

ب) آمیلوراید

ج) دمکلوسیکلین

د) دسموپرسین

ه) اسید اتاکرینیک

پاسخ‌ها

۱. گرچه استازولامید ندرتاً در درمان نارسایی قلبی به کار می‌رود اما مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز در بیماران دچار ادم و آلكالوز متابولیک بسیار مفید هستند. سطح بالای بیکربنات در این بیماران آنها را به عملکردهای مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز بسیار حساس می‌سازد. دیگوکسین در نارسایی مزمن سیستولیک مفید است ولی درمان خط اول محسوب نمی‌شود. دوبوتامین فقط وقتی مناسب است که در نارسایی حاد شدید، دیورز کافی اعمال شده باشد. هیدروکلروتیازید و اسپرونولاکتون درمان خط اول کافی برای ادم مربوط به نارسایی قلبی نمی‌باشند.

۷. گزگز و ناراحتی گوارشی از عوارض شایع استازولامید است، بویژه در مصرف درازمدت مثلاً برای گلوکوم. همچنین مشاهده اسیدوز متابولیک در بیمار، به نفع مصرف استازولامید است. پاسخ گزینه "الف" است.
۸. براساس شرح حال، احتمالاً مصرف دیورتیک باعث سنکوپ (غش) شده است. دیورتیک با دو مکانیسم ممکن است باعث سنکوپ شود: اولاً افت فشار وضعیتی در اثر کاهش شدید حجم خون (که در این بیمار رخ داده) و ثانیاً آریتمی ناشی از دفع شدید پتاسیم. ائتلاف پتاسیم در پی مصرف تiazیدها شایع تر است (بدلیل مدت اثر طولانی تر این داروها)، لیکن این داروها بندرت باعث کاهش شدید حجم خون تا حد افت فشار وضعیتی می شوند. پاسخ گزینه "ج" یعنی فوروزماید است.
۹. احتیاس آب با هایپوناترمی و عدم تشکیل ادرار رقیق در یک بیمار، علی رغم مصرف مایعات کافی، از مشخصات SIADH است. آنتاگونیست های ADH برای درمان این اختلال لازم است. پاسخ گزینه "ی" است.
۱۰. مهارکننده های کربنیک آنهیدراز در جلوگیری از بیماری ارتفاعات مفید هستند. پاسخ گزینه "الف" است.

پاسخ حفظ مهارت: ترکیبات دیورتیک و الکترولیت ها (فصل ۱۳ را ببینید)

هیپوکالمی باعث تسهیل سمیت دیگلوکسین می شود. به همین سبب، دیورتیک های تلف کنتره پتاسیم (مثل دیورتیک های قوس هنله، تiazیدها) که اغلب در نارسایی قلبی مصرف آنها مورد نیاز می باشد می توانند خطر آریتمی های کشنده ناشی از دیریتال را افزایش دهند. مهارکننده های کربنیک آنهیدراز کرپه باعث ائتلاف پتاسیم می شوند به ندرت برای اثرات سیستمیک و دیورتیک مورد مصرف قرار می گیرند و احتمال کمتری دارد که در سمیت دیریتال دخیل باشند. از سوی دیگر دیورتیک های نگه دارنده پتاسیم برخلاف سایر گروه ها می توانند در پیشگیری از چنین تداخلاتی مفید واقع شوند. اما ممکن است سبب هایپرکالمی، که می تواند آریتمی زا باشد، بشوند.

- پاسخ گزینه "الف" می باشد.
۲. تiazیدها در پیشگیری از سنگ های کلسیمی مفید هستند، زیرا این داروها احتمالاً با افزایش بازجذب غیرفعال کلسیم در توبول پروگزیمال و توبول پیچیده دیستال غلظت کلسیم داخل توبول را کاهش می دهند. در مقابل، دیورتیک های قوس هنله گزینه (ج) باعث افزایش دفع کلسیم می شوند. دیازوکساید یک مولکول اتساع دهنده عروق شبیه تiazید است اما عملکرد دیورتیکی ندارد. در واقع، ممکن است باعث احتباس سدیم شود و برای انسولینوما و پرفشاری خون استفاده می شود (فصل ۱۱) پاسخ گزینه "الف" است.
۳. دیورتیک های قوس هنله، دفع ادراری کلسیم را افزایش و فشارخون را (در فشارخون بالا) کاهش می دهند؛ این داروها از فشار عروق ریوی نیز می کاهند (در نارسایی قلبی احتقانی). آنها هیچ اثر درمانی شناخته شده ای ندارند. باعث آلكالوز متابولیک می شوند (جدول ۱-۱۵). دیورتیک های لوپ سمیت نیز ایجاد می کنند پاسخ گزینه "د" است.
۴. استازولامید باعث اسیدوز متابولیک می شود. فوروزماید باعث افزایش قابل توجه دفع سدیم و افزایش متوسط دفع پتاسیم می گردد. تiazیدها دفع سدیم را بیش از دفع پتاسیم افزایش داده و آلكالوز ایجاد می کنند. مانیتول باعث افزایش اندک دفع سدیم و پتاسیم می شود و تغییری در pH بدن ایجاد نمی کند. اسپرونولاکتون باعث تغییراتی می شود که اشاره شد. پاسخ گزینه "د" می باشد.
۵. یک داروی اسموتیک برای خارج ساختن آب از سلول های ادماتوی مغز و کاهش سریع فشار داخل جمجمه لازم است. پاسخ گزینه "ه" است.
۶. درمان دیورتیکی هیپرکلسمی به کاهش بازجذب کلسیم در بازوی صعودی ضخیم نیاز دارد که اثر دیورتیک های قوس هنله است. با این حال، تجویز یک دیورتیک قوس هنله به تنهایی، باعث کاهش حجم و عدم کاهش مطلوب کلسیم سرم می شود. لذا تزریق وریدی محلول نمکی (سالین) باید همراه با تجویز دیورتیک قوس هنله باشد. پاسخ گزینه "ب" است.

مهارت‌های بالینی

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- پنج نوع اصلی دیورتیک‌ها را نام ببرید و محل اثر آنها را مشخص کنید.
- دو دارو را توضیح دهید که دفع پتاسیم را در جریان دیورز سدیم کاهش می‌دهند.
- درمانی را که ترشح کلسیم در افراد مبتلا به سنگ‌های ادراری عودکننده کاهش می‌دهد، شرح دهید.
- نحوه درمان هیپرکلسمی شدید را در افراد مبتلا به کارسینوم پیشرفته توضیح دهید.
- شیوه کاهش حجم ادرار را در بیمار مبتلا به دیابت بی‌مزه نفروژنیک شرح دهید.
- روشی را برای افزایش دفع آب در سندرم SIADH شرح دهید.
- کاربردهای اصلی و عوارض تیازیدها، دیورتیک‌های قوس هنله، و دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم را بیان کنید.

جدول خلاصه داروها: دیورتیک‌ها

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز				
استازولامید	کربنیک آنهیدراز را در توپول پروگزیمال مهار می‌کند، بازجذب بی‌کربنات مسدود شده و Na^+ همراه با HCO_3^- دفع می‌شود. در گلوکوم، ترشح زلالیه کاهش یافته و در بیماری کوهستان، اسیدوز متابولیک ایجاد شده، تنفس را افزایش می‌دهد.	گلوکوم، بیماری کوهستان؛ ادم به همراه آلکالوز	خوراکی، تزریقی دیورز خودمحدود شونده است، اما اثر روی گلوکوم و بیماری کوهستان پایدار است.	اسیدوز متابولیک؛ خواب‌آلودگی، گزگز، هیپرآمونمی در سیروز
دورزولامید، بریتزولامید: مهارکننده موضعی کربنیک آنهیدراز فقط برای گلوکوم				

دیورتیک‌های قوس هنله

فوروزامید، و نیتر پومتاناید، تورزماید	ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ را در بازوی ضخیم عمودی قوس هنله مهار می‌کند. باعث دیورز شدید و افزایش دفع Ca^{2+} می‌گردد.	نارسایی قلبی، ادم ریوی، فشارخون شدیداً بالا؛ سایر اشکال ادم؛ هیپرکلسمی	خوراکی، تزریقی	آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک؛ سمیت شنوایی؛ کارایی در صورت استفاده همزمان داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی کاهش می‌یابد. آلرژی سولفونامیدی (نادر)
---------------------------------------	--	--	----------------	---

اسید اتاکرینیک: همانند فوروزامید می‌باشد اما سولفونامید نیست و تا حدودی اثرات اوریکوزوریک دارد.

جدول خلاصه داروها: دیورتیک‌ها (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
دیورتیک‌های تیازیدی				
هیدروکلروتیازید، کلرتالیدون (شبه تیازید)، سایر تیازیدها	ناقل Na^+/Cl^- را در توبول پیچیده دیستال مهار می‌کند. باعث دیورز متوسط و کاهش دفع کلسیم می‌گردد.	فشارخون بالا، نارسایی خفیف قلبی، هیپرکلسیوری همراه با تشکیل سنگ؛ دیابت پی‌مزه نفروژنیک	خوراکی	آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک؛ هیپوناترمی زودرس، افزایش گلوکز، لیپید، و اسید اوریک در سرم؛ کارایی در صورت استفاده همزمان داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی کاهش می‌یابد. آلرژی سولفونامیدی (نادر)
دیورتیک‌های نگه‌دارنده پتاسیم				
اسپیرونولاکتون، اپلرون	استروئیدهای مهارکننده گیرنده سیتویلاسمی آلدوسترون در مجاری جمع‌کننده قشری؛ کاهش دفع پتاسیم	اتلاف بیش از حد K^+ هنگام استفاده از سایر دیورتیک‌ها؛ نارسایی قلبی؛ آلدوسترونیزم	خوراکی	هیپرکالمی، بزرگی پستان‌ها (فقط در اسپیرونولاکتون)
آملوراید	مهارکننده کانال‌های سدیم اپی‌تلیومی ENaC در مجاری جمع‌کننده قشری، بازجذب Na^+ و دفع K^+ را کاهش می‌دهد تریامترن: همانند آملوراید اما با قدرت کمتر	اتلاف بیش از حد K^+ هنگام استفاده از سایر دیورتیک‌ها؛ معمولاً در ترکیب با تیازیدها	خوراکی	هیپرکالمی
مهارکننده‌های SGL2 کاناگلیفلوزین دپاگلیفلوزین	مهار هم‌ناقل سدیم - گلوکز در توبول پروگزیمال، افزایش شدید دفع گلوکز	دیابت	خوراکی	عفونت مجرای ادراری

جدول خلاصه داروها: دیورتیک‌ها (ادامه)

نیزه‌گر	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
دیورتیک‌های اسمزی				
مانیتول	به طریقه اسموزی با کاهش بازجذب آب در توبول پروگزیمال، بازوی نزولی قوس هنله، و مجاری جمع‌کننده آن را درون توبول نگه می‌دارد؛ مانیتول در محیط آب را از سلول‌ها خارج می‌سازد	بیش‌بار اصلاح در رابدومیولیز، همولیز؛ سندرم لیز-تومور؛ ادم مغزی به همراه کوما؛ گلوکوم حاد	وریدی؛ مدت اثر کوتاه	هیپوناترمی و به دنبال آن هیپرناترمی؛ سردرد، تهوع، استفراغ

آگونیست‌های ADH

دسموپرسین، وازوپرسین	آگونیست گیرنده‌های V_1 و V_2 ، باعث فعال‌سازی قراردادن کانال‌های آبی آکواپورین در توبول‌های جمع‌کننده و کاهش ترشح آب در توبول‌ها می‌گردد؛ انقباض عروق	دیابت بی‌مزه هیپوفیزی	زیرجلدی، داخل بینی	هیپوناترمی؛ فشارخون بالا
----------------------	---	-----------------------	--------------------	--------------------------

آنتاگونیست‌های ADH

کونیوپتان	آنتاگونیست گیرنده‌های V_1 و V_{1a}	SIADH، هیپوناترمی	تزریقی	واکنش در محل تزریق
-----------	--	-------------------	--------	--------------------

تولوپتان: مانند کونیوپتان، اثر انتخابی‌تری برای گیرنده‌های V_2 .

دمکلوسیکلین: در SIADH به کار می‌رود، ساز و کار اثر نامشخص است.

ADH، هورمون ضد ادراری؛ SIADH، سندرم ترشح نامناسب هورمون ضد ادراری.

بخش ۴ داروهای با اثر مهم بر عضله صاف

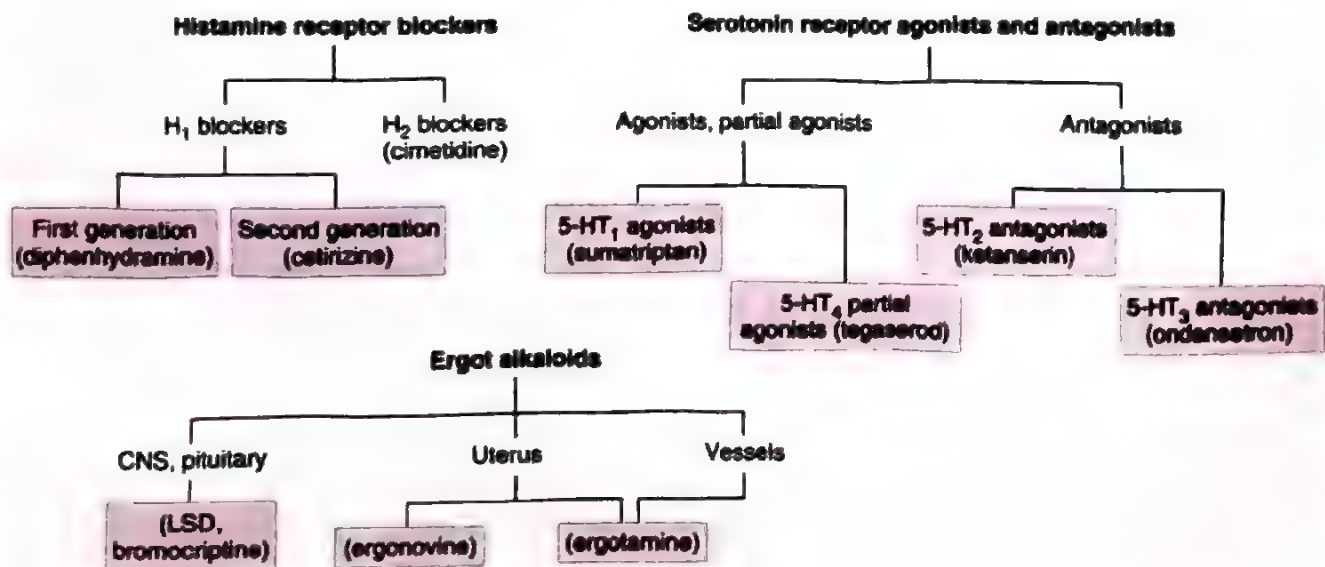
فصل

۱۶

هیستامین، سروتونین، و

آلکالوئیدهای ارگوت

اتاکوئیدها (Autacoids) مولکول‌های درونزاد با اثرات فارماکولوژیک قوی هستند، ولی در طبقه‌بندی سنتی اتونوم نمی‌گنجد. آنها بر کولینوسپتورها و آدرنوسپتورها اثر نمی‌کنند اما اثرات فارماکولوژیک قوی بر عضله صاف و بافت‌های دیگری دارند. هیستامین و سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین؛ 5-HT) مهم‌ترین آمین‌های اتاکوئید هستند. آلکالوئیدهای ارگوت یک گروه ناهمگون از داروها هستند (اتاکوئید نیستند) که به گیرنده‌های سروتونین، گیرنده‌های دوپامین و گیرنده‌های آلفا تعامل دارند. این داروها در این فصل به دلیل تأثیر بر گیرنده‌های سروتونین و روی عضله صاف شرح داده می‌شوند. اتاکوئیدهای پپتیدی و ایکوزانوئیدی در فصل‌های ۱۷ و ۱۸ شرح داده می‌شوند. اکسیدنیتریک در فصل ۱۹ آمده است.



واژه‌های کلیدی

بیماری اسید-پپتیک	بیماری دستگاه گوارش فوقانی در اثر اسید و پپسین که ممکن است به شکل بازگشت ترشحات معده به مری، سایدگی یا زخم باشد.
اوتاکوئیدها	مواد درون‌زاد با اثرات فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک پیچیده که در صورت تجویز به عنوان دارو اثرات فارماکولوژیک غیراتونوم قوی دارند (ازجمله هیستامین، سروتونین، پروستاگلاندین‌ها، و پپتیدهای وازواکتیو).
کارسینوتید	یک نئوپلاسم پرونش یا دستگاه گوارش که می‌تواند سروتونین و برخی پپتیدها را ترشح کند.
ارگوتیسم (آتش قدیس آنتونی)	یک بیماری که به سبب خوردن مقادیر بیش از حد آلکالوئیدهای ارگوت ایجاد می‌شود. حالت کلاسیک آن، اپیدمی در اثر مصرف غلات آلوده به قارچ ارگوت (مثلاً در نان) روی می‌دهد.
گاسترینوما	توموری که مقادیر زیادی گاسترین تولید می‌کند و با ترشح بیش از حد اسید و پپسین در معده موجب تشکیل زخم می‌شود.
واکنش فوری با واسطه IgE	یک پاسخ آلرژیک مثلاً تب یونجه، آنژیوادم، که در اثر تعامل یک آنتی‌ژن با آنتی‌بادیهای IgE بر روی ماست‌سل‌ها ایجاد می‌شود و به آزادسازی هیستامین و سایر میانجی‌های آلرژی می‌انجامد.
اکسی‌توسیک	دارویی که رحم را منقبض می‌کند.
سندرم زولینجر-الیسون	سندرم ترشح بیش از حد اسید و پپسین در معده که اغلب در اثر گاسترینوم روی می‌دهد؛ با زخمهای شدید اسید-پپتیک و اسهال همراه است.

هیستامین

هیستامین از اسید آمینه هیستیدین ساخته و با غلظت زیاد در وزیکول‌های ماست‌سل‌ها، سلول‌های انتروکرومافین روده، برخی نورونها و چندین نوع دیگر از سلول‌ها ذخیره می‌شود. هیستامین توسط آنزیم‌های منوآمین اکسیداز و دی‌آمین اکسیداز متابولیزه می‌شود. برای تشخیص تولید بیش از حد هیستامین در بدن (مثلاً در اثر ماستوسیتوز سیستمیک) می‌توان از اندازه‌گیری اسید ایمیدازول استیک (متابولیت اصلی آن) در ادرار بهره گرفت. از آنجایی که هیستامین از ماست‌سل‌ها در پاسخ به واکنش‌های آلرژیک فوری (با واسطه IgE) آزاد می‌شود، این اتاکوئید نقش پاتوفیزیولوژیک مهمی در رینیت فصلی (تب یونجه)، کهیر و ادم آنژیونوروتیک ایفا می‌کند (پپتید برادی‌کینین نیز نقش مهمی در ادم آنژیونوروتیک ایفا می‌کند؛ فصل ۱۷). همچنین هیستامین نقش فیزیولوژیک مهمی در تنظیم ترشح اسید معده و به عنوان یک عصب-رسانه ایفا می‌کند.

الف) گیرنده‌ها و اثرات

دو گیرنده هیستامینی H_1 و H_2 در بخش اعظم اعمال محیطی این ماده دخیل هستند؛ ۲ گیرنده دیگر به نام H_3 و H_4 نیز شناسایی شده‌اند (جدول ۱-۱۶). پاسخ سه‌گانه^۱ که تظاهر کلاسیک اثرات هیستامین می‌باشد عمدتاً توسط گیرنده‌های H_1 و H_2 میانجی‌گری می‌شود. این پاسخ عبارت است از یک نقطه قرمز رنگ کوچک در مرکز یک تزریق داخل جلدی هیستامین که با یک برجستگی^۲ ادماتوی قرمز رنگ احاطه شده است.

۱. گیرنده H_1 - این گیرنده مزدوج با G_q در تأثیر هیستامین بر عضله صاف، بویژه پاسخ‌های مرتبط با IgE دخیل است. IP_3 و DAG پیام‌رسان‌های ثانویه هستند. پاسخ‌های بارز عبارتند از: درد و خارش پوست، انقباض برونش‌ها و اتساع عروق که مورد اخیر با آزادسازی اکسید نیتریک انجام می‌شود. سلول‌های آندوتلیوم مویرگی، علاوه بر آزادسازی NO و سایر مواد گشادکننده رگ، منقبض شده و سوراخ‌هایی را در سد نفوذپذیری مویرگی

جدول ۱-۱۶. انواع گیرنده‌های هیستامین و سروتونین.^a

Receptor Subtype	Distribution	Postreceptor Mechanisms	Prototypic Antagonist
H ₁	Smooth muscle	G _q ↑ IP ₃ , DAG	Diphenhydramine
H ₂	Stomach, heart, mast cells	G _s ↑ cAMP	Cimetidine
H ₃	Nerve endings, CNS	G _i ↓ cAMP	Clobenpropit ^b
H ₄	Leukocytes	G _i ↓ cAMP	—
5-HT _{1D/1B}	Brain	G _i ↓ cAMP	—
5-HT ₂	Smooth muscle, platelets	G _q ↑ IP ₃ , DAG	Ketanserin
5-HT ₃	Area postrema (CNS), sensory and enteric nerves	Ligand-gated cation channel	Ondansetron
5-HT ₄	Presynaptic nerve terminals in the enteric nervous system	G _s ↑ cAMP	Tegaserod (partial agonist)

^aMany other serotonin receptor subtypes are recognized in the CNS. They are discussed in Chapter 21.

^bClobenpropit is investigational.

cAMP, cyclic adenosine phosphate; CNS, central nervous system; DAG, diacylglycerol; IP₃, inositol trisphosphate.

کمو تاکسی توسط این سلول‌ها نقش دارد. این گیرنده نیز همانند H₃، مزدوج با G_i می‌باشد.

ب) کاربرد بالینی

هیستامین هیچ کاربرد درمانی ندارد، ولی داروهای مسدودکننده گیرنده‌های H₁ و H₂، نقش مهمی در پزشکی دارند. در حال حاضر آنتاگونیستهای H₃ یا H₄ برای استفاده بالینی در دسترس نیستند.

آنتاگونیست‌های گیرنده H₁ هیستامین

الف) طبقه‌بندی و داروی نمونه

طیف گسترده‌ای از داروهای مهارکننده H₁ از چندین گروه شیمیایی مختلف در دسترس هستند. دو گروه اصلی یا دو "نسل" از این داروها معرفی شده‌اند. اعضای قدیمی نسل اول (مانند دیفن‌هیدرامین) داروهای به شدت خواب‌آور با تأثیر شدید مسدودکنندگی بر گیرنده‌های اتونوم هستند. داروهای جدیدتر نسل اول (مانند کلرفنیرامین و سیکلیزین^۲) خاصیت خواب‌آوری کمتر و اثرات اتونوم بسیار کمتر دارند.

ایجاد می‌کنند که منجر به تشکیل ادم موضعی می‌گردد. این اثرات در واکنش‌های آلرژیک و ماستوسیتوز دیده می‌شوند.

۲. گیرنده H₂ — این گیرنده مزدوج با G_s در ترشح اسید بوسیله سلول‌های پاریتال معده دخیل است؛ همچنین اثر محرک قلب دارد. سومین عملکرد آن، کاهش آزادسازی هیستامین از ماست سل‌ها است (یک پس‌خوراند منفی). این اثرات با واسطه فعال شدن آدنیلیل سیکلاز است که cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد.

۳. گیرنده H₃ — به نظر می‌رسد این گیرنده مزدوج با G_i عمدتاً در تعدیل انتقال عصبی هیستامینرژیک پیش‌سیناپسی در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) دخیل باشد. دریافت غذا و وزن بدن در حیواناتی که گیرنده H₃ آنها از بین رفته افزایش پیدا می‌کند. در بخش محیطی، به نظر می‌رسد این یک گیرنده ناهمگن^۱ پیش‌سیناپسی است که بر آزادسازی سایر ناقل‌های عصبی تأثیر دارد (فصل ۶).

۴. گیرنده H₄ — گیرنده H₄ روی گویچه‌های سفید (به ویژه انوزینوفیل‌ها) و ماست سل‌ها جای دارد و در بروز پاسخ‌های

نسل دوم مهارکننده‌های H_1 (مانند فکسوفنادین^۱، لوراتادین^۲ و سیتیزین^۳) نسبت به داروهای نسل اول حلالیت بسیار کمتری در چربی داشته و اثرات خواب‌آوری و اتونوم آن‌ها باز هم کاهش یافته است. تمام آن‌ها از راه خوراکی فعال هستند. چند تا از آن‌ها برای استفاده موضعی در چشم و بینی عرضه شده‌اند. اکثر این داروها شدیداً در کبد متابولیزه می‌شوند. نیمه‌عمر مهارکننده‌های قدیمی H_1 بین ۴ تا ۱۲ ساعت است. نیمه‌عمر داروهای نسل دوم بین ۱۲ تا ۲۴ ساعت است.

ب) مکانیسم و اثرات

مهارکننده‌های H_1 آنتاگونیست‌های رقابتی فارماکولوژیک در گیرنده H_1 هستند؛ این داروها هیچ تأثیری بر آزادسازی هیستامین از محل‌های ذخیره ندارند. اگر این داروها قبل از آزادسازی هیستامین تجویز شوند، مؤثرتر خواهند بود.

از آنجایی‌که ساختمان آن‌ها بسیار مشابه مهارکننده‌های موسکارینی و مهارکننده‌های گیرنده آلفا می‌باشد، بسیاری از داروهای نسل اول، آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک قوی این گیرنده‌های اتونوم می‌باشند. برخی از آن‌ها گیرنده‌های سروتونین را نیز مهار می‌کنند. همان‌طور که گفته شد، اکثر داروهای قدیمی نسل اول خواب‌آور هستند و برخی از آن‌ها (نه همه آن‌ها) خاصیت ضدبیماری مسافرت^۴ دارند. بسیاری از مهارکننده‌های H_1 ، بی‌حس کننده‌های موضعی قوی هستند. داروهای مهارکننده H_1 تأثیر ناچیزی بر گیرنده‌های H_2 دارند.

پ) کاربردهای بالینی

مهارکننده‌های H_1 در آلرژی‌های فوری تجویز می‌شوند (یعنی آلرژی‌هایی که بوسیله آنتی‌ژن‌های مؤثر بر ماست سل‌های حساس شده با آنتی‌بادی IgE ایجاد می‌شوند). این آلرژی‌ها شامل تب یونجه و کهیر می‌شود.

دیفن‌هیدرامین، دیمن‌هیدرینات، سیکلیزین، مکلیزین، و پرومتازین به عنوان داروهای ضدبیماری مسافرت به کار می‌روند. همچنین دیفن‌هیدرامین برای رفع استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی تجویز می‌شود. داکسی‌لامین در ترکیب با

پیریدوکسین برای پیشگیری از بیماری صبحگاهی در حاملگی به کار می‌رود (morning sickness).

گاه از عوارض جانبی داروها، استفاده درمانی می‌شود (مثلاً از آن‌ها در داروهای خواب‌آور بدون نیاز به نسخه استفاده می‌گردد).

ت) عوارض و تداخلات

خواب‌آلودگی شایع است، بویژه در پی مصرف دیفن‌هیدرامین و پرومتازین و این داروها نباید قبل از کار با دستگاه مصرف شوند. از آنجایی‌که داروهای نسل دوم به آسانی وارد CNS نمی‌شوند، خواب‌آلودگی در اثر آن‌ها ناشی‌تر است. اثرات آنتی‌موسکارینی نظیر خشکی دهان و تاری دید در پی مصرف برخی داروهای نسل اول در بعضی از بیماران دیده می‌شود. مهار گیرنده‌های آلفا که در مشتقات فنوتیازین مثل پرومتازین بارزتر است ممکن است باعث افت فشار وضعیتی بشود.

تداخل بین آنتی‌هیستامین‌های قدیمی و سایر داروهای خواب‌آور (مانند بنزودیازپین‌ها و الکل) روی می‌دهد. اگر داروهای مهارکننده متابولیسم کبدی، توأم با برخی داروهای آنتی‌هیستامین مصرف شوند، ممکن است باعث افزایش خطرناک سطح این داروها شوند. به عنوان نمونه، داروهای ضدقارچ آزول و برخی دیگر از مهارکننده‌های CYP3A4، با متابولیسم آستمیزول و ترفنادین تداخل می‌کنند (این دو داروی نسل دوم از بازار دارویی ایالات متحده خارج شده‌اند زیرا افزایش شدید غلظت پلاسما می‌هر یک از این دو داروی آنتی‌هیستامین، می‌تواند آریتمی‌های مهلک ایجاد کند).

آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 هیستامین

الف) طبقه‌بندی و داروی نمونه

چهار داروی مهارکننده H_2 در دسترس هستند؛ سایمتیدین^۵ سردسته داروهای این گروه است.

1- fexofenadine

2- loratadine

3- cetirizine

4- motion sickness

5- cymetidine

حفظ مهارت: عوارض جانبی آنتی هیستامین ها (فصل های ۸ و ۱۰ را ببینید)

به یک بیمار سالمند قبل از کشیدن دندان، پرومتازین داخل وریدی تجویز شده تا اضطراب او کاهش یابد. پرومتازین یک آنتی هیستامین نسل اول قدیمی است. تأثیرات این دارو را در CNS و دستگاه اتونوم وقتی که به صورت وریدی تجویز می شود پیش بینی کنید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ت) عوارض

سایمتیدین یک مهارکننده قوی آنزیم های کبدی متابولیزه کننده داروها می باشد (فصل ۴) و جریان خون کبدی را هم کاهش می دهد. همچنین سایمتیدین در افراد تحت درمان با دوز بالا، تأثیر قوی ضدآندروژن دارد. رانیتیدین اثر مهاری ضعیف تری بر متابولیسم کبدی داروها دارد؛ رانیتیدین، و هیچیک از داروهای مسدودکننده H₂ هیچ تأثیر درون ریز ندارند.

سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین؛ 5-HT) و آگونیست های مرتبط

سروتونین از تریتوفان ساخته می شود و در وزیکول های سلول های آنتروکرومافین روده و نورون های CNS و دستگاه عصبی گوارشی ذخیره می گردد. این ماده پس از ترشح، توسط منوآمین اکسیداز متابولیزه می گردد. افزایش تولید آن را در بدن (مثلاً در سندرم کارسینوئید) می توان با اندازه گیری متابولیت اصلی آن، یعنی ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-HIAA) در ادرار تشخیص داد. سروتونین یک نقش فیزیولوژیک به عنوان یک ناقل عصبی هم در دستگاه عصبی مرکزی و هم در دستگاه عصبی روده ای دارد و احتمالاً به عنوان یک هورمون موضعی، فعالیت گوارشی را تنظیم می کند. سروتونین در پلاکت ها نیز ذخیره می شود (ولی تنها به مقدار ناچیزی ساخته می شود). علی رغم تنوع

رانیتیدین^۱، فاموتیدین^۲، و نیزاتیدین^۳ فقط از نظر بروز عوارض کمتر با سایمتیدین تفاوت دارند. این داروها از نظر ساختمانی مشابه مسدودکننده های H₁ نیستند. این داروها از راه خوراکی تجویز می شوند و نیمه عمر آنها ۱ تا ۳ ساعت است. با توجه به این که این داروها نسبتاً بدون عارضه هستند، می توان آنها را با دوز بالا تجویز کرد تا مدت اثر یک دوز به ۱۲ تا ۲۴ ساعت برسد. هر چهار دارو به صورت ترکیبات بدون نیاز به تجویز نسخه قابل دسترسی می باشند.

ب) مکانیسم و اثرات

این داروها باعث انسداد فارماکولوژیک برگشت پذیر گیرنده های H₂ می شوند. این داروها نسبتاً انتخابی بوده و تقریباً هیچ اثر مسدودکننده بر گیرنده های H₁ یا اتونوم ندارند. تنها اثر درمانی این داروها (که البته بسیار مفید است) کاهش ترشح اسید معده می باشد. بلوک اثرات مرتبط با گیرنده H₂ در بافت قلبی - عروقی و ماست سل می تواند روی دهد، اما اهمیت بالینی ندارد.

پ) کاربردهای بالینی

در بیماری اسید - پپتیک (بویژه زخم دوازدهه)، این داروها باعث کاهش ترشح شبانه اسید می شوند، سرعت التیام زخم را افزایش می دهند و از عود پیشگیری می کنند. زخم حاد معمولاً با دو دوز (یا بیشتر) در روز درمان می شود، در حالی که با یک دوز قبل از خواب، غالباً می توان از عود زخم پیشگیری کرد. همچنین، مسدودکننده های H₂ در تسریع التیام و پیشگیری از عود زخم پپتیک معده مؤثر هستند. مسدودکننده های وریدی H₂ برای پیشگیری از سائیدگی^۴ و خونریزی معده در بیماران تحت استرس بخش مراقبت ویژه (ICU) مفید هستند. این داروها در سندرم زولینجر - الیسون^۵ که با ترشح شدید اسید، زخم های پپتیک شدید و عودکننده، خونریزی گوارشی و اسهال همراه است، مفید هستند هرچند دوز بالایی از آنها لازم است. مهارکننده های پمپ پروتون ارجح هستند. همچنین، مسدودکننده های H₂ در بیماری بازگشت ترشحات معده به مری (GERD) مؤثر هستند ولی نه به اندازه مهارکننده های پمپ پروتون (به فصل ۶۰ مراجعه کنید).

1- ranitidine 2- famotidine
3- nizatidine 4- erosion
5- zollinger - Ellison syndrome

(ب) کاربرد بالینی

سروتونین هیچ کاربرد بالینی ندارد ولی سایر آگونیست‌های انتخابی‌تر مفید می‌باشند.

۱. **آگونیست‌های 5-HT_{1D/IB} — سوماتریتان^۲ سردسته** داروهای این گروه می‌باشد. ناراتریتان^۳ و سایر تریپتان‌ها از دیگر داروهای این گروه هستند (به جدول خلاصه داروها مراجعه کنید). این داروها خط اول درمان میگرن حاد و سردرد خوشه‌ای هستند که این یافته، رابطه اختلالات سروتونین با این سندرم‌های سردرد را تقویت می‌کند. این داروها از راه خوراکی تجویز می‌شوند (سوماتریتان بصورت تزریقی یا قابل استفاده از راه بینی نیز در دسترس است). آلکالوئیدهای ارگوت، آگونیست نسبی در برخی گیرنده‌های 5-HT هستند (به ادامه بحث توجه کنید).

۲. **آگونیست 5-HT_{2C} — لورکاسرین (lorcaserin) اخیراً** برای درمان چاقی تأیید شده است. این دارو گیرنده‌های CNS را فعال می‌کند و به نظر می‌رسد که اشتها را به میزان متوسطی کاهش دهد. داروهای قدیمی‌تر، فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین مستقیماً با رهاسازی 5HT نوروونی یا مهار SERT عمل می‌کنند و بنابراین گیرنده‌های 5HT_{2C} مرکزی را فعال می‌نمایند. آنها در ایالات متحده آمریکا به علت همراهی استفاده از آنها با آسیب به دریچه‌های قلبی، جمع‌آوری شده‌اند Dexfenfluramine با فن‌ترمین که یک داروی ضد اشتها شبیه آمفتامینی است در کاهش وزن ترکیب می‌شود و به نام dex-phen خوانده می‌شود. به علت سمیت، این ترکیب نیز در ایالات متحده آمریکا ممنوع است.

۳. **آگونیست نسبی 5-HT₄ — تگاسرود^۴** یک داروی جدید است که به عنوان آگونیست در کولون عمل می‌کند. این دارو برای درمان یبوست مزمن تأیید شد و مدت کوتاهی در بازار دارویی بود، اما امروزه مصرف آن به دلیل اثر سمی بر قلب محدود شده است.

بسیار زیاد گیرنده‌های سروتونین (تا به حال ۱۴ نوع شناسایی شده)، بیشتر آگونیست‌های سروتونین که کاربرد بالینی دارند، بر روی گیرنده 5-HT_{1D/IB} 5HT_{2C} عمل می‌کنند. آنتاگونیست‌های سروتونین که کاربرد بالینی دارند یا در مرحله تحقیقاتی هستند، بر روی گیرنده‌های 5-HT₂ و 5-HT₃ عمل می‌کنند (به شکل بازنگری در آغاز فصل توجه نمایید).

(الف) گیرنده‌ها و اثرات

۱. **گیرنده‌های 5-HT₁ — گیرنده‌های 5-HT₁ مهم‌ترین نوع** در مغز بوده و از طریق افزایش انتقال پتاسیم، باعث مهار سیناپسی می‌شوند (جدول ۱-۱۶). گیرنده‌های 5-HT₁ محیطی، اثرات تحریکی یا مهاری در عضلات صاف مختلف دارند. گیرنده‌های 5-HT₁ مزدوج با پروتئین G_i هستند.

۲. **گیرنده‌های 5-HT₂ — گیرنده‌های 5-HT₂ هم در مغز و هم در بافت‌های محیطی اهمیت دارند.** این گیرنده‌ها باعث تحریک سیناپسی در CNS و انقباض عضله صاف (روده، برونش، رحم، عروق) یا اتساع عضله صاف (سایر عروق) می‌شوند. مکانیسم‌های دخیل در بافت‌های مختلف عبارتند از: افزایش IP₃، کاهش انتقال پتاسیم و کاهش cAMP. این نوع گیرنده احتمالاً در ایجاد اتساع عروق، اسهال و انقباض برونش که از علائم تومور کارسینوئید هستند، نقش دارد (این نئوپلاسم، سروتونین و برخی مواد دیگر را ترشح می‌کند). در CNS، گیرنده‌های 5HT_{2C} واسطه‌ای کاهش اشتها هستند که در درمان چاقی از آن استفاده می‌شود.

۳. **گیرنده‌های 5-HT₃ — گیرنده‌های 5-HT₃ در CNS** بویژه در ناحیه گیرنده شیمیایی^۱ و مرکز استفراغ و در اعصاب محیطی حسی و روده‌ای یافت می‌شوند. این گیرنده‌ها از طریق یک کانال کاتیونی دریچه‌دار با دخالت 5HT، نقش تحریکی دارند. آنتاگونیست‌های مؤثر بر این گیرنده‌ها، داروهای ضد استفراغ بسیار مؤثری هستند.

۴. **گیرنده‌های 5-HT₄ — گیرنده‌های 5-HT₄ در مجرای** گوارشی یافت می‌شوند و در حرکات روده نقش بسیار مهمی دارند.

1- chemoreceptive area

2- sumatriptan

3- naratriptan

4- tegaserod

جدول ۲-۱۶. ویژگی‌های سندرم سروتونین و سایر سندرم‌های هیپرترمیک.

سندرم	داروهای مسئول	تظاهر بالینی	درمان ^۱
سندرم سروتونین	SSRI ها، ضد افسردگی‌های نسل دوم، MAOI ها، لینزولید، ترامادول، میریدین، فنتانیل، اوندانسترون، سوماتریتان، LSD MDMA، جینسنگ، گل راعی	هیپرترمی، هیپررفلکسی، لرزش بدن، کلونوس، افزایش فشار خون، افزایش صداها، روده‌ای، اسهال، گشادی مردمک (میدریاز)، برآشفتگی، کوما؛ شروع در عرض چند ساعت	آرام‌بخشی (بنزودیازپین‌ها)، ایجاد فلج، لوله‌گذاری داخل نای و تهویه ^۵ ؛ مسدود کردن گیرنده 5-HT ₂ با سیپروهپتادین یا کلرپرومازین را مدنظر قرار دهید.
سندرم نورولپتیک بدخیم	داروهای ضد سایکوز مسدودکننده D ₂	هیپرترمی، پارکینسونیسم حاد شدید؛ فشارخون بالا، صداها، روده‌ای طبیعی یا کاهش یافته، شروع در عرض ۱ تا ۳ روز	دیفن‌هیدرامین (تقریقی)، خنک کردن بیمار در صورتی که دمای بدن خیلی بالا باشد، آرام‌بخشی با بنزودیازپین‌ها
هیپرترمی بدخیم	داروهای بیهوشی استنشاقی، سوکسینیل‌کولین	هیپرترمی، سفت شدن عضلات، فشارخون بالا، تاکیکاردی؛ شروع در عرض چند دقیقه	دانترولن، خنک کردن

a داروهایی که باعث ایجاد این سندرم شده‌اند باید فوراً قطع شوند.

b درمان‌های خط اول با فونت ضخیم تایپ شده‌اند.

MAOI، مهارکننده منوآمین اکسیداز؛ MDMA، متیلن دی‌کی متامفتامین (اکتازی)؛ SSRI، مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین.

مسدودکننده‌های مؤثر 5-HT₂ هستند اوندانسترون^۲، گرانیسرتون^۴، دولاسترون^۵ و الوسترون^۶ مسدودکننده‌های 5-HT₃ هستند. آلکالوئیدهای ارگوت، آگونیست‌های نسبی گیرنده‌های 5-HT و دیگر گیرنده‌ها هستند و به همین سبب مقداری اثرات آنتاگونیستی دارند (به ادامه مطلب توجه کنید).

ب) مکانیسم‌ها و اثرات

کتانسرین و سیپروهپتادین آنتاگونیست‌های رقابتی فارماکولوژیک 5-HT₂ هستند فنوکسی‌بنزامین (فصل ۱۰) یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر این گیرنده است. کتانسرین، سیپروهپتادین، و فنوکسی‌بنزامین اختصاصی عمل نمی‌کنند این داروها علاوه بر مهار اثرات سروتونین،

۴. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین^۱ (SSRI) — برخی از داروهای ضدافسردگی مهم، با مهار ناقل بازجذب سروتونین، فعالیت سیناپس‌های سروتونرژیک مرکزی را افزایش می‌دهند (SERT). این داروها در فصل ۳۰ شرح داده شده‌اند.

پ) سندرم‌های هیپرپیرکسیک

اثرات سروتونین و داروهای آگونیست 5-HT، گهگاه با تداخلات دارویی به همراه تب بالا، تأثیر روی عضلات اسکلتی، و اختلالات قلبی - عروقی مرتبط هستند که می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. این سندرم‌ها در جدول ۲-۱۶ ذکر شده‌اند.

آنتاگونیست‌های سروتونین

الف) طبقه‌بندی و داروی نمونه

کتانسرین^۱، فنوکسی‌بنزامین و سیپروهپتادین،

1- selective serotonin reuptake inhibitor

2- ketanserin

3- ondansetron

4- granisetron

5- dolasetron

6- alosetron

این خانواده شناسایی شده، اما فقط چند عدد از این مواد (و مشتقات نیمه‌صناعی آنها) به عنوان دارو به کار می‌رود. اکثر آلکالوئیدهای ارگوت آگونیست‌های نسبی گیرنده‌های آلفا و 5-HT هستند. برخی از آلکالوئیدهای ارگوت، آگونیست قوی گیرنده دوپامین نیز هستند.

الف) طبقه‌بندی و اثرات

براساس عضو یا بافتی که تأثیر اصلی آلکالوئیدهای ارگوت بر آن مشاهده می‌شود، می‌توان آن‌ها را به سه گروه تقسیم کرد. اثرات آلکالوئیدهای ارگوت در جدول ۳-۱۶ به طور خلاصه ذکر شده‌اند و در بافت‌های ذیل برجسته‌تر می‌باشند:

۱. **عروق** — آلکالوئیدهای ارگوت می‌توانند با تحریک گیرنده‌های آلفا، باعث انقباض شدید و طولانی عروق بشوند. **ارگوتامین** سردسته آنها است. بیش‌مصرف آن می‌تواند باعث ایسکمی و گانگرن اندامها یا روده شود. از آنجایی که این داروها آگونیست‌های نسبی هستند می‌توانند اثرات آگونیستی مقلدهای سمپاتیک بر گیرنده آلفا را نیز خنثی کنند. و ارگوتامین می‌تواند باعث معکوس شدن اثر اپی‌نفرین می‌گردد.

۲. **رحم** — به ویژه در اواخر بارداری، این مواد می‌توانند باعث انقباض قوی رحم بشوند. **ارگونوون**^۴ سر دسته این داروهاست. در حاملگی، این انقباض ایجاد شده در رحم برای القای سقط یا ختم حاملگی کافی خواهد بود. در ماه‌های اولیه بارداری (و در رحم غیرباردار) دوز بسیار بیشتری برای بروز این اثر لازم است.

۳. **مغز** — توهمات از عوارض شایع مسمومیت با آلکالوئیدهای طبیعی و LSD^۵ (یک مشتق ارگوت نیمه‌صناعی که نمونه بارز مواد توهم‌زا است) می‌باشد، اما در پی درمان با داروهای ارگوت نادر است. اگرچه LSD یک مسدودکننده قوی 5-HT₂ در بافت‌های محیطی است، به نظر می‌رسد اثرات آن در CNS ناشی از تأثیر آگونیستی بر

باعث انسداد گیرنده آلفا (کتانسرین، فنوکسی‌بنزامین) یا انسداد گیرنده H₁ (سیپروهپتادین) می‌شوند.

اوندانسترون، گرانیسترون و دولاسترون مسدودکننده‌های انتخابی گیرنده 5-HT₃ هستند و یک تأثیر مرکزی ضد استفراغ بر ناحیه پست‌ریمای^۱ بصل‌الخنخاع و همچنین بر اعصاب محیطی حسی و روده‌ای دارند. گرچه آلوسترون نیز روی همین گیرنده‌ها اثر می‌کند اما به نظر می‌رسد فاقد اثرات ضد استفراغ باشد.

پ) کاربردهای بالینی

کتانسرین به عنوان یک داروی ضد فشارخون در خارج از ایالات متحده مورد استفاده مطالعه قرار گرفته است. کتانسرین، سیپروهپتادین و فنوکسی‌بنزامین ممکن است (به تنهایی یا توأم) در درمان تومور کارسینوئید مؤثر باشند (این نتوپلاسم، مقدار زیادی سروتونین و پپتیدهای دیگر تولید می‌کند که موجب اسهال، انقباض برونش و برافروختگی می‌شود).

اوندانسترون (و داروهای مشابه) در رفع استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی و استفراغ بعد از جراحی، بسیار مؤثر هستند. آلوسترون برای درمان زنان مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر همراه با اسهال به کار می‌رود.

ت) عوارض

عوارض جانبی کتانسرین ناشی از انسداد گیرنده‌های آلفا و H₁ است. عوارض جانبی اوندانسترون، گرانیسترون و دولاسترون عبارتند از اسهال و سردرد. دولاسترون ممکن است باعث افزایش زمان QRS و QTc در ECG شود و نباید در افراد مبتلا به بیماری قلبی تجویز شود. آلوسترون باعث یبوست شدید در برخی بیماران می‌شود و با عوارض روده‌ای مرکبار همراه بوده است.

آلکالوئیدهای ارگوت

این مولکول‌های پیچیده بوسیله یک قارچ تولید می‌شوند که در غلات مرطوب یا فاسد وجود دارد. این مواد عامل اپیدمی آتش قدیس آنتونی^۲ (ارگوتیسم^۳) در قرون وسطی هستند که در عصر حاضر نیز دیده می‌شود. حداقل ۲۰ عضو طبیعی

1- area postrema

2- St. Anthony's fire

3- ergotism

4- ergonovine

5- lysergic acid diethylamide

Ergot Alkaloid	Alpha Receptor (α_1)	Dopamine Receptor (D_2)	Serotonin Receptor ($5-HT_2$)	Uterine Smooth Muscle Stimulation
Bromocriptine	-	+++	-	0
Ergonovine	++	-(PA)	+++	++
Ergotamine	-(PA)	0	+(PA)	+++
Lysergic acid diethylamide (LSD)	0	+++	--/++ in CNS	+

Agonist effects are indicated by +, antagonist by -, no effect by 0. Relative affinity for the receptor is indicated by the number of + or - signs.

PA, partial agonist.

Modified and reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012, p. 288.

جدول ۳-۱۶. اثرات آکالوئیدهای ارگوت بر گیرنده‌های مختلف.

هیپوفیزی ترشح کننده پرولاکتین نیز می‌شود. بروموکریپتین و کابرگولین در هیپرپرولاکتینمی و درمان آکرومگالی (off label) به کار می‌روند این داروها در درمان بیماری پارکینسون به کار رفته‌اند اما سایر داروها ارجح‌اند (فصل ۲۸).

پ) عوارض

عوارض جانبی آکالوئیدهای ارگوت بسیار مهم هستند، هم از جنبه سلامت جامعه (ایپدمی ارگوتیسم در اثر مصرف غلات فاسد) و هم از نظر مسمومیت یا سوءمصرف. گاهی مسمومیت حیوانات علف‌خوار توسط کشاورزان و دامپزشکان گزارش می‌شود.

۱. عوارض عروقی — انقباض شدید و طولانی عروق می‌تواند باعث ایسکمی و گانگرن شود. تنها آنتاگونیست مؤثر، نیتروپروساید است. مصرف درازمدت مشتقات ارگوت موجب هیپرپلازی نامتعارف بافت همبند می‌شود. این فیبروپلازی ممکن است خلف صفاقی، خلف جنبی یا زیراندوکاردی باشد و می‌تواند باعث هیدرونفروز یا اختلالات دریچه‌ای و سیستم هدایتی قلب شود. ضایعات مشابه در برخی بیماران مبتلا به کارسینوئید دیده شده است که نشان می‌دهد احتمالاً چنین ضایعاتی بواسطه تأثیر آگونیستی در سطح گیرنده‌های سروتونین روی می‌دهد.

گیرنده‌های دوپامین باشد. در هیپوفیز، برخی آکالوئیدهای ارگوت، آگونیست‌های قوی شبه دوپامین هستند و ترشح پرولاکتین را مهار می‌کنند. بروموکریپتین و پرگولید^۱ از قوی‌ترین مشتقات نیمه‌صناعی ارگوت هستند که بر گیرنده‌های D_2 دوپامین در هیپوفیز و عقده‌های قاعده‌ای اثر می‌کنند (فصل ۲۸).

ب) کاربردهای بالینی

۱. میگرن — ارگوتامین اساس درمان حملات حاد بوده است و هنوز هم در ترکیب با کافئین به کار می‌رود. متی‌سرژید، دی‌هیدروارگونوئین، و ارگونوئین برای پیشگیری استفاده می‌شوند اما متی‌سرژید دیگر در بازار دارویی آمریکا وجود ندارد. به علت سمیت کمتر امروزه مشتقات تربیتان در درمان میگرن بر ارگوت‌ها ارجحیت دارند.

۲. خونریزی مایمی — ارگونوئین و ارگوتامین داروهای مؤثری برای کاهش خونریزی بعد از زایمان هستند. این داروها باعث انقباض قوی و پایدار رحم می‌شوند که خونریزی را کاهش می‌دهد اما نباید قبل از خروج جفت تجویز شوند.

۳. هیپرپرولاکتینمی و پارکینسونیسم — بروموکریپتین و پرگولید و کابرگولین برای کاهش ترشح پرولاکتین تجویز می‌شوند (دوپامین مهارکننده فیزیولوژیک آزادسازی پرولاکتین است؛ فصل ۳۷). پرگولید از بازار آمریکا جمع‌آوری شده است. بروموکریپتین باعث کاهش اندازه تومورهای

۲. عوارض گوارشی — اکثر آلکالوئیدهای ارگوت باعث ناراحتی‌های گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال) در بسیاری از افراد می‌شوند.

۳. عوارض رحمی — انقباضات شدید رحمی ممکن است روی دهد. هرچه از بارداری می‌گذرد، حساسیت رحم به این مواد بیشتر می‌شود. اگرچه سقط ناشی از مصرف ارگوت برای درمان میگرن نادر است، اکثر متخصصان زنان توصیه به عدم مصرف یا مصرف توأم با احتیاط این داروها با پیشرفت بارداری می‌کنند.

۴. عوارض CNS — توهمات شبیه به سایکوز در پی مصرف LSD شایع است، ولی با سایر آلکالوئیدهای ارگوت به ندرت دیده می‌شود. گاه در گذشته برخی از مصرف‌کنندگان داروهای تفریحی (معتادان) به جای LSD از متی‌سرژید استفاده می‌کردند.

سوالات

۱. بیمار ۳۷ ساله شما دچار متاستاز یک تومور کارسینوئید نادر شده است. این نئوپلاسم، سروتونین، برادی‌کینین و چند پپتید ناشناخته دیگر تولید می‌کند. ترشح سروتونین از این تومور، کدام یک از علائم زیر را ایجاد می‌کند؟

(الف) بیوست

(ب) دوره‌های برونکواسپاسم

(ج) ترشح بیش از حد اسید معده

(د) افت فشارخون

(ه) احتباس ادرار

۲. زنی ۲۳ ساله بعثت حملات ترشح هیستامین و سایر مواد، دچار حملات ادم آنژیونوروتیک شده است. کدام یک از داروهای زیر مؤثرترین آنتاگونیست فیزیولوژیک هیستامین در عضله صاف می‌باشد؟

(الف) سیتیزین

(ب) اپی‌نفرین

(ج) گرانسترون

(د) رانیتیدین

(ه) سوماتریتان

۳. یک خانم ۲۰ ساله برای درمان تب یونجه شدید

دیفن‌هیدرامین مصرف می‌کند. بروز کدام یک از عوارض زیر محتمل‌تر است؟

(الف) افزایش موسکارینی تون مثانه

(ب) تهوع

(ج) عصبی‌بودن، اضطراب

(د) خواب‌آلودگی

(ه) سرگیجه

۴. یک مطالعه آزمایشگاهی درباره نوعی داروی جدید مسدودکننده گیرنده H_2 برنامه‌ریزی شده است. کدام یک از موارد زیر از انسداد گیرنده H_2 ناشی می‌شود؟

(الف) افزایش cAMP در عضله قلبی

(ب) کاهش باز شدن کانال در عصب‌های روده‌ای

(ج) کاهش cAMP در مخاط معده

(د) افزایش IP_3 در پلاکت‌ها

(ه) افزایش IP_3 در عضله صاف

۵. از شما برای مجموعه مواردی از سمیت‌های دارویی، درخواست مشاوره شده است. کدام یک از عوارض شناخته‌شده سایمتیدین می‌باشد؟

(الف) تاری دید

(ب) اسهال

(ج) افت فشار وضعیتی

(د) مهار آنزیم‌های P450

(ه) خواب‌آلودگی

۶. یک بیمار ۴۰ ساله قرار است با داروهای شدیداً تهوع‌زا (باعث تهوع، استفراغ می‌شود). تحت شیمی‌درمانی سرطان قرار گیرد. کدام دارو به احتمال بیشتر در رژیم درمانی ضد استفراغ وی منظور خواهد شد؟

(الف) بروموکریپتین

(ب) سیتیزین

(ج) سایمتیدین

(د) کتانسرین

(ه) اوندانسترون

۷. کمیته دارویی بیمارستان، فهرستی برای کاربرد داروها توسط پرسنل تهیه کرده است. کاربرد کدام یک از داروهای زیر به درستی ذکر شده است؟

(الف) آلوسترون: برای خونریزی زایمانی

(ب) سیتیزین: برای تب یونجه

ج) اوندانسترون

پاسخ‌ها

۱. سروتونین باعث اسپاسم برونش می‌شود، ولی اثرات دیگر را ایجاد نمی‌کند. سندرم کارسینوئید با اسهال و فشارخون بالا همراه است. پاسخ گزینه 'ب' است.

پاسخ حفظ مهارت: عوارض جانبی آنتی‌هیستامین‌ها

(فصل‌های ۸ و ۱۰ را ببینید)

پرومتازین یک داروی بسیار مؤثر برای رفع اضطراب در این بیمار است. با این حال، بیمار بلافاصله پس از اتمام کار در هنگام برخاستن از صندلی دچار افت فشار وضعیتی شده و به زمین افتاد. در حالت درازکش به پشت، هوشیاری بیمار بلافاصله بازگشت. فشارخون در حالت درازکش تقریباً طبیعی و ضربان قلب بالا بود. در حالت نشسته، فشارخون پایین آمد و ضربان قلب افزایش یافت. پرومتازین و چندین داروی آنتی‌هیستامین نسل اول، مسدودکننده‌های گیرنده‌های آلfa و M₃ هستند (فصل‌های ۸ و ۱۰). پس از ۳۰ دقیقه استراحت در حالت درازکش، بیمار توانست بدون مشکل بایستد و فقط اندکی تاکیکارد بود. داروهای آنتی‌هیستامین قدیمی به سرعت وارد CNS می‌شوند و حالت خواب‌آلودگی روی می‌دهد. این حالت تا ۲ ساعت در بیمار ادامه یافت، اما هیچ علامت دیگری مشاهده نشد. اگر او کلوکوم داشت ممکن بود با خطر عمده کلوکوم زاویه بسته مواجه شود. که فشار داخل چشم را به طور چشمگیری بالا می‌برد و به دلیل اثرات ضد موسکلینی است. مرد سالمندی که هیپرلازی پروستات دارد ممکن است دچار احتباس ادرار شود.

۲. اثرات هیستامین روی عضلات صاف عمدتاً توسط گیرنده‌های H₁ اعمال می‌گردد. سیتیزین یک آنتاگونیست فارماکولوژیک هیستامین است. گرانسترون یک آنتاگونیست 5-HT₃ می‌باشد. سوماتریتان یک آگونیست 5-HT_{1D} است. رانیتیدین یک آنتاگونیست هیستامین است که گیرنده H₂ در معده و قلب را مهار می‌کند (نه گیرنده H₁ در عضله صاف را). اپی نفرین یک

ج) ارگونوین: برای بیماری آلزایمر

د) اوندانسترون: برای سردرد حاد میگرنی

ه) رانیتیدین: برای بیماری پارکینسون

۸. زنی ۲۶ ساله با گالاکتوره و آمنوره مراجعه کرده است. سطح پرولاکتین وی کاملاً افزایش یافته است (۲۰۰ ng/ml) در مقابل مقدار طبیعی (۲۰ ng/ml). کدام یک از داروهای زیر بیشترین فایده را در درمان هیپرپرولاکتینمی دارد؟

الف) بروموکریپتین

ب) سایمتیدین

ج) ارگوتامین

د) کتانسین

ه) LSD

و) اوندانسترون

ز) سوماتریتان

۹. کارمندی ۲۸ ساله از سردرد میگرنی شدید رنج می‌برد. کدام یک از داروهای زیر یک آگونیست سروتونین است که برای درمان سردرد حاد میگرنی به کار می‌رود؟

الف) بروموکریپتین

ب) سایمتیدین

ج) افدرین

د) کتانسین

ه) لوراتادین

و) اوندانسترون

ز) سوماتریتان

۱۰. زنی ۳۳ ساله سعی کرده است با مصرف ارگوتامین سقط کند. او با دردهای شدید هر دو پا در اورژانس بستری می‌شود. در معاینه پاهای وی سرد و رنگ‌پریده است و نبض دیستال شریانی لمس نمی‌شود. کدام یک از داروهای زیر بیشترین فایده را در درمان وازواسپاسم ناشی از آلکالوئیدهای ارگوت دارد؟

الف) بروموکریپتین

ب) سایمتیدین

ج) ارگوتامین

د) کتانسین

ه) LSD

و) نیتروپروساید

ز) سوماتریتان

پاسخ گزینه "ه" است.

۷. آلسترون برای سندرم روده تحریک‌پذیر تجویز می‌شود. ارگونوین برای درمان خونریزی رحمی استفاده می‌شود. اوندانسترون برای استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی مفید است. سیتیزین، یک بلوک‌کننده H_1 نسل دوم برای درمان تب یونجه استفاده می‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۸. بروموکریپتین یک آگونیست دوپامین در CNS با مزیت مصرف از راه خوراکی است. این دارو با فعال کردن گیرنده‌های دوپامینی هیپوفیز، ترشح پرولاکتین را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۹. سوماتریپتان یک آگونیست گیرنده $5-HT_{1D}$ است که برای پیشگیری یا درمان میگرن و سردرد خوشه‌ای به کار می‌رود. ارگوتامین (در لیست نیست) نیز در میگرن حاد مؤثر است، ولی بوسیله قارچ *Claviceps purpurea* تولید می‌شود. پاسخ گزینه "ز" است.

۱۰. یک وازودیلاتور بسیار قوی برای رفع اسپاسم عروقی ناشی از ارگوت لازم است. نیتروپروساید چنین دارویی است (فصل ۱۱). پاسخ گزینه "و" است.

آنتاگونیست فیزبولژیک است که تأثیر هیستامین بر عضله صاف را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. مسدودکننده‌های H_1 گیرنده‌های موسکارینی را فعال نمی‌کنند، باعث انقباض عروق نمی‌شوند، یا سرگیجه ایجاد نمی‌کنند. این داروها باعث عصبی‌شدن یا اضطراب بیمار نمی‌شوند. برخی سرگیجه یا بیماری حرکت را بهبود می‌بخشند. دیفن‌هیدرامین یک داروی آرام‌بخش قوی است. پاسخ گزینه "د" می‌باشد.

۴. گیرنده‌های H_2 (همانند گیرنده‌های بتا) مزدوج با پروتئین G_s هستند. مهار آنها باعث کاهش cAMP می‌شود. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. مسدودکننده‌های قدیمی H_1 (و نه مسدودکننده‌های H_2) باعث تاری دید، افت فشار وضعیتی و خواب‌آلودگی می‌شوند. هیچ‌یک از آنها باعث اسهال نمی‌شود. سایمتیدین برخلاف سایر مسدودکننده‌های H_2 یک مهارکننده قوی CYP3A4 است. پاسخ گزینه "د" است.

۶. اوندانسترون و سایر آنتاگونیست‌های $5-HT_3$ داروهای ضد استفراغ قوی هستند. برای نیل به این هدف از دیفن‌هیدرامین و پردنیزون نیز می‌توان استفاده کرد.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- اثرات اصلی هیستامین و سروتونین روی سیستم‌های عضوی را نام ببرید.
- فارماکولوژی دو نسل و سه زیرگروه از آنتی‌هیستامین‌های H_1 را توضیح دهید؛ داروی نمونه در هر زیرگروه را ذکر کنید.
- فارماکولوژی آنتی‌هیستامین‌های H_2 را شرح دهید؛ دو داروی این گروه را ذکر کنید.
- عملکرد و مورد مصرف سوماتریپتان را شرح دهید.
- یک آنتاگونیست $5-HT_2$ و $5-HT_3$ و کاربردهای اصلی آنها را توضیح دهید.
- اثرات اصلی آلکالوئیدهای ارگوت روی سیستم‌های عضوی را نام ببرید.
- کاربردهای بالینی اصلی و عوارض داروهای ارگوت را توضیح دهید.

جدول خلاصه داروها: هیستامین، سروتونین، و آلکالوئیدهای ارگوت

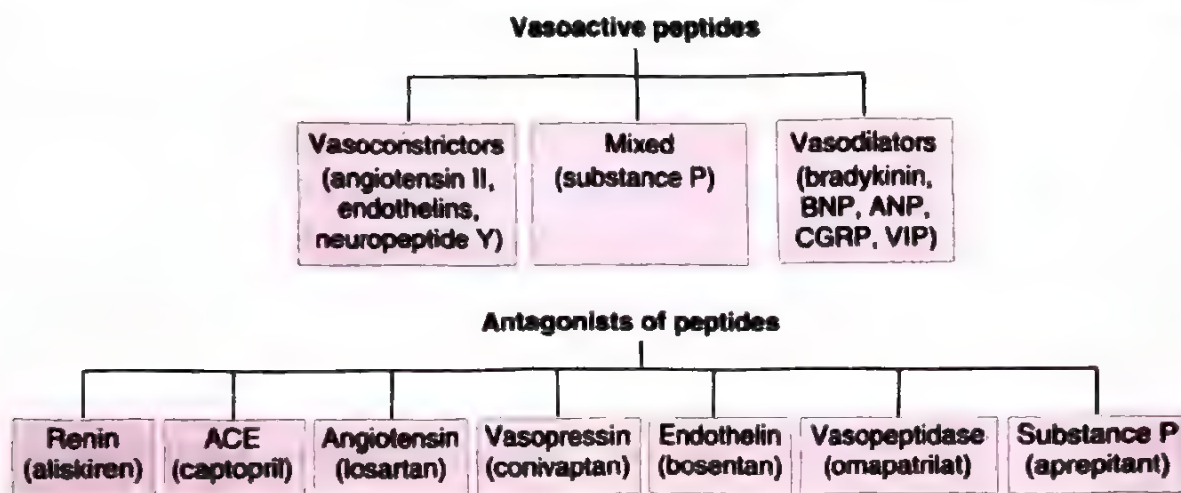
زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
مسدودکننده های H₁، نسل اول				
دیفن هیدرامین، دیمن هیدرینات	مسدود ساختن فارماکولوژیک رقابتی گیرنده های H ₁ در CNS به علاوه مسدود ساختن گیرنده های α و M، اثر ضد بیماری مسافرت	تب یونجه، آنژیوادم، ضد بیماری مسافرت؛ به شکل فرآورده های بدون نیاز به تجویز نسخه و از راه خوراکی جهت خواب آوری؛ به شکل تزریقی برای درمان دیستونی	خوراکی، تزریقی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	خواب آلودگی، انسداد اتونوم، ندرتاً تحریک CNS
<p>پرومتازین: مسدودکننده H₁ با اثربخشی کمتر بر بیماری مسافرت و اثرات آرام بخشی و اتونوم بیشتر</p> <p>سیکلیزین: مسدودکننده H₁ با اثربخشی بیشتر بر بیماری مسافرت و اثرات آرام بخشی و اتونوم کمتر</p> <p>کلرفیرامین: مسدودکننده H₁ با اثرات اندک و ناچیز بر ضد بیماری مسافرت، آرام بخشی و اتونوم</p>				
مسدودکننده های H₁، نسل دوم				
ستیریزین	مسدود ساختن فارماکولوژیک رقابتی گیرنده های H ₁ محیطی. فاقد اثر اتونوم یا ضد بیماری مسافرت	تب یونجه، آنژیوادم	خوراکی مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	عوارض بسیار اندک
بلوک کننده های H ₂ سایمتیدین، فاموتیدین، رانسی تیدین نیزاتیدین	به صورت رقابتی بلوک فارماکولوژیک می دهند. هیچ اثری بر H ₁ ، بیماری مسافرت (حرکت) یا اتونوم ندارند	بیماری رفلاکس گوارشی، زخم های استرسی	خوراکی، وریدی مدت اثر (دوزهای بالا): ۱۲-۲۴ ساعت	سایمتیدین: تداخلات دارویی، دیگر مسدودکننده های H ₂ : کمتر
فکسوفنادین، لوراتادین، دسلوراتادین: بسیار شبیه سیتیزین				
آگونیست های 5-HT₁				
سوماتریتان	آگونیست 5-HT _{1D/1B} باعث انقباض عروق می شود؛ رهاسازی عصب رسانه ها را تعدیل می کند	میگرن و سردرد خوشه ای	خوراکی، استنشاقی، تزریقی مدت اثر: ۲ تا ۴ ساعت	گزگز، سرگیجه، درد سینه؛ احتمال اسپاسم عروق کرونی
آلموتریتان: التریپتان، فروواتریتان، ناراتریتان، ریزاتریتان، زولمی تریپتان: بسیار شبیه سوماتریتان؛ شکل تزریقی این داروها موجود نمی باشد؛ مدت اثر: ۲ تا ۲۷ ساعت				
آنتاگونیست های 5-HT₂				
کتانسرین	مسدودکننده رقابتی 5-HT ₂ و گیرنده α ₁	فشارخون بالا، تومور کاریسینوئید (در ایالات متحده در دسترس نمی باشد)	خوراکی مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	افت فشارخون

جدول خلاصه داروها: هیستامین، سروتونین، و آکالوئیدهای ارگوت (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
آنتاگونیست‌های 5-HT₃				
اوندانسترون	آنتاگونیست فارماکولوژیک؛ مسدودکننده گیرنده شیمیایی آغازگر تهوع و گیرنده‌های 5-HT ₃ سیستم اعصاب روده‌ای	استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی و پس از جراحی	خوراکی، وریدی مدت اثر: ۳ تا ۶ ساعت	افزایش فاصله QT، احتمال آریتمی‌ها
گرانسترون، دولاسترون، پالونوسترون: همانند اوندانسترون آلوسترون: برای درمان سندرم روده تحریک‌پذیر با غلبه اسهال تأیید شده است.				
آگونیست نسبی 5-HT₄				
تگاسرود	آگونیست نسبی گیرنده‌های 5-HT ₄	سندرم روده تحریک‌پذیر با غلبه یبوست (مصرف آن محدود شده است)	خوراکی مدت اثر: ۱۲ ساعت	اسهال، کولیت ایسکمیک
آکالوئیدهای ارگوت				
ارگوتامین	آگونیست نسبی گیرنده‌های α و 5HT	میگرن، سردرد خوشه‌ای	خوراکی مدت اثر: ۱۲-۱۰ ساعت	تهوع، استفراغ، واژواسپاسم شدید
ارگونوین	آگونیست نسبی گیرنده‌های α و 5HT به ویژه در رحم	خونریزی رحمی بعد از زایمان	خوراکی مدت اثر: ۱۲-۱۰ ساعت	تهوع، استفراغ، اسهال، واژواسپاسم
LSD	آگونیست نسبی 5HT ₂ آگونیست دوپامین D ₂ در CNS	ندارد (سوء مصرف می‌شود، توهم‌زا است)	خوراکی ساعت‌ها	فعال شدن ANS، ناباییداری قلبی عروقی (فصل ۳۲)
بروموکریپتین	آگونیست نسبی در گیرنده‌های دوپامین	پرولاکتینی	خوراکی مدت اثر ۲۰-۱۰ ساعت	توهم

پپتیدهای مؤثر بر عروق

پپتیدهای مؤثر بر عروق، اوتاکوئیدهایی هستند که اثرات چشمگیری بر عضله صاف جدار رگها و نیز سایر بافتها دارند. آنها شامل داروهای تنگ‌کننده عروق، گشادکننده عروق و پپتیدهایی با اثرات مخلوط هستند. آنتاگونیست‌های این پپتیدها یا آنزیم‌هایی که آنها را تولید می‌کنند قابلیت‌های بالینی مفیدی دارند.



مزدوج شونده با پروتئین G عمل می‌کنند و باعث تولید پیام‌رسان‌های ثانویه شناخته شده می‌شوند (جدول ۱-۱۷)؛ برخی از آنها کانال‌های یونی را باز می‌کنند.

آنژیوتانسین و آنتاگونیست‌های آن

الف) منبع و متابولیسم

آنژیوتانسین I توسط رنین از آنژیوتانسینوژن گردش خون تولید می‌شود؛ رنین آنزیمی است که از دستگاه جنب گلومرولی^۲ کلیه ترشح می‌گردد. آنژیوتانسین I یک دکاپپتید

علاوه بر عملکرد آنها بر عضله صاف، بسیاری از پپتیدهای مؤثر بر عروق^۱ به عنوان ناقل عصبی و هورمون‌های موضعی و سیستمیک هم عمل می‌کنند. مهم‌ترین آنها عبارتند از: آنژیوتانسین، برادی‌کینین، پپتیدهای ناتریوریتیک، آندوتلین، VIP، نوروپپتید Y (NPY)، ماده P، پپتید وابسته به زن کلسی‌تونین (CGRP) (در این فصل بحث شده‌اند)، و وازوپرسین، (فصل‌های ۱۵ و ۳۷). بسیاری از پپتیدهای درون‌زاد دیگر با عملکردهای بسیار مهم (مثل انسولین، گلوکاگن، پپتیدهای ایپوئیدی) اثر کمتر یا غیرمستقیم روی عضله صاف عروق دارند.

پپتیدهای مؤثر بر عروق احتمالاً روی گیرنده‌های سطح سلول عمل می‌کنند. اکثر این مواد از طریق گیرنده‌های

1- vasoactive peptides

2- juxtaglomerular apparatus

واژه‌های کلیدی

کینین‌ها	خانواده‌ای از پپتیدهای مؤثر بر عروق در ارتباط با آسیب و التهاب بافتی، مثل برادی‌کینین
پپتیدهای ناتریوریتیک	خانواده‌ای از پپتیدها که در مغز، قلب، و سایر بافت‌ها تولید می‌شوند؛ دارای اثرات گشادکنندگی عروق و ناتریوریتیک هستند.
نوروپپتیدها	پپتیدهایی با نقش برجسته به عنوان عصب‌رسانه یا تعدیل‌کننده؛ بسیاری از آن‌ها اثر قوی روی عضلات صاف دارند.
پپتیداز	خانواده‌ای از آنزیم‌ها که با هیدرولیز کردن، پپتیدها را فعال یا غیرفعال می‌سازند برای مثال آنزیم مبدل آنژیوتانسین (دی‌پپتیل پپتیداز) و اندوپپتیداز خنثی
تاکی‌کینین‌ها	گروهی مشتمل بر ۳ نوروپپتید قوی: ماده P، نوروکینین A، و نوروکینین B

ANG II از اهمیت بالینی زیادی برخوردارند.

ت) آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین

همان‌طور که در فصل ۱۱ و ۱۳ ذکر شد، دو نوع آنتاگونیست وجود دارد. مهارکننده‌های ACE (مانند کاپتوپریل، انالاپریل و دیگران) داروهای مهمی برای درمان فشارخون بالا و نارسایی قلبی هستند. مسدودکننده‌های گیرنده ANG II (مانند لوزارتان، والزارتان و غیره) مهارکننده‌های غیرپپتیدی گیرنده AT₁ و ANG II هستند و از راه خوراکی تجویز می‌شوند. مسدودشدن اثرات آنژیوتانسین با هر یک از این داروها، غالباً باعث افزایش جبرانی رنین و آنژیوتانسین I می‌شود. با وجود این که مهارکننده‌های ACE سطوح در گردش برادی‌کینین را افزایش می‌دهند، ARBها این خاصیت را ندارند و با احتمال کمتری ایجاد سرفه می‌کنند. آلیسکیرن^۳، یک داروی خوراکی جدید است که رنین را مهار می‌کند و موجب کاهش آنژیوتانسین I و نیز آنژیوتانسین II می‌شود و برای درمان فشار خون تأیید شده است.

مهارکننده‌های آنزیم وازوپپتیداز

آنزیمهای وازوپپتیداز عبارتند از: اندوپپتیداز خنثی 24.11 و ACE. گروه جدیدی از داروهایی که هر دو آنزیم را مهار

غیرفعال است که به آنژیوتانسین II (AII)، که ANG II نیز نامیده می‌شود) تبدیل می‌شود؛ AII یک اکتاپپتید است. این عمل بوسیله آنزیم مبدل آنژیوتانسین^۱ (ACE) انجام می‌گیرد (نام‌های دیگر این آنزیم، پپتیدیل دی‌پپتیداز و کینیناز II است) (شکل ۳-۱۱). AII (شکل فعال پپتید) به سرعت بوسیله پپتیدازها (آنژیوتانسینازها) تجزیه می‌گردد.

ب) اثرات و نقش بالینی

AII یک منقبض‌کننده قوی شریانچه‌ها است و باعث آزادسازی آلدوسترون می‌شود. AII مستقیماً مقاومت عروق محیطی را افزایش می‌دهد و با واسطه آلدوسترون، موجب احتباس سدیم می‌شود. همچنین AII با تأثیر بر گیرنده پیش‌سیناپسی غیرخودی^۲ موجب آزادسازی نوراپی‌نفرین از پایانه‌های عصبی آدرنرژیک می‌شود (فصل ۶). تمام این اثرات از طریق گیرنده AT₁ انجام می‌گیرد که یک گیرنده مزدوج شونده با G_q است. به نظر می‌رسد گیرنده AT₂، از طریق اکسیدنیتریک موجب گشاد شدن عروق شود و ممکن است در دوران رشد جنین از اهمیت زیادی برخوردار باشد. AII همچنین میتوژنیک بوده، در بازآرایی فیبرهای قلبی نقش دارد (remodeling).

AII دیگر برای موارد بالینی به کار نمی‌رود. اهمیت بالینی این پپتید، نقش آن به عنوان میانجی پاتوفیزیولوژیک در برخی افراد مبتلا به افزایش فشار خون با رنین بالا و نارسایی قلب است. صرف‌نظر از سطوح رنین، آنتاگونیست‌های ANG II سودمندی بالینی در پرفشاری خون و نارسایی قلبی دارند بنابراین آنتاگونیست‌های

1- angiotensin-converting enzyme

2- presynaptic heteroreceptor action

3- aliskiren

جدول ۱-۱۷. برخی پپتیدهای مؤثر بر عروق و ویژگی‌های آنها.

پپتید	قابلیت‌ها
آنژیوتانسین II (AngII)	افزایش IP_3 , DAG از طریق گیرنده‌های AT_1 مزدوج با پروتئین G شریانه‌ها را منقبض می‌کند و ترشح آلدوسترون را افزایش می‌دهد.
برادی‌کینین	افزایش IP_3 , DAG, cAMP, NO. شریانه‌ها را گشاد می‌کند، نفوذپذیری مویرگ‌ها را افزایش می‌دهد، پایانه‌های عصبی حسی را تحریک می‌کند.
پپتیدهای ناتریوریتیک (BNP, ANP)	افزایش cGMP از طریق گیرنده‌های ANP_A . عروق را گشاد می‌کند، ترشح و اثرات آلدوسترون را مهار می‌کند، پالایش گلوامولی را افزایش می‌دهد.
پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP)	یک گشادکننده قوی عروق؛ باعث افت فشارخون و تائیکاردی رفلکسی می‌شود.
اندوتلین‌ها	افزایش IP_3 , DAG از طریق گیرنده‌های ETA و ETB مزدوج با پروتئین G. در اندوتلیوم عروق تولید می‌شود. اکثر عروق را تنگ و سایر عضلات صاف را منقبض می‌کند.
نوروپپتید Y	باعث انقباض عروق و تحریک قلب می‌شود. اثرات آن تا حدودی از طریق IP_3 اعمال می‌گردد.
ماده P، نوروکینین‌ها	اثر روی گیرنده‌های NK_1, NK_2, NK_3 و NK_3 شریانه‌ها را گشاد می‌کند، عضلات صاف وریدها، روده، و پرونش‌ها را منقبض می‌کند، و باعث دیورز می‌گردد؛ ماده P در نورون‌های حس درد یک عصب‌رسانه می‌باشد.
پپتید مؤثر بر عروق روده (VIP)	افزایش cAMP از طریق گیرنده‌های $VPAC1$ و $VPAC2$ مزدوج با پروتئین G. عروق را گشاد می‌کند، عضلات صاف پرونش‌ها و روده را شل می‌کند.

می‌کند و باعث افزایش تولید اینوزیتول $1,4,5$ -تری فسفات (IP_3)، دی‌اسیل گلیسرول (DAG)، آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP)، اکسید نیتریک (NO) و پروستاگلاندین‌ها در بافت‌ها می‌شود. این ماده یکی از قوی‌ترین مواد متسع‌کننده عروق است که تاکنون شناخته شده است. برادی‌کینین در التهاب دخیل است و پس از آزادسازی یا تزریق به بافت موجب درد، اتساع عروق و ادم می‌شود. این پپتید در بزاق وجود دارد و ممکن است در تحریک ترشح آن نقش داشته باشد.

اگرچه برادی‌کینین هیچ کاربرد درمانی ندارد، ولی ممکن است در عملکرد ضد فشارخون مهارکننده‌های ACE دخیل باشد (فصل ۱۱، شکل ۳-۱۱). برادی‌کینین در ایجاد آنژیوادم ارثی نیز نقش دارد. Ecallantide نوعی مهارکننده تزریقی کالیکرئین است. ایکاتیبانت^۲، یک آنتاگونیست تزریقی گیرنده B_2 برادی‌کینین است در آنژیوادم استفاده می‌شود.

می‌کنند، در مرحله تحقیقاتی هستند و این داروها (مثل اوماپاتریلات^۱) تأثیر قابل توجهی در فشار خون بالا و نارسایی قلبی نشان داده‌اند. این دارو باعث کاهش غلظت ANG II و افزایش غلظت پپتیدهای ناتریوریتیک می‌شود (ادامه بحث). متأسفانه این داروها در تعداد زیادی از بیماران، آنژیوادم ایجاد می‌کنند و برای استفاده بالینی تأیید نشده‌اند.

برادی‌کینین

الف) منبع و متابولیسم

برادی‌کینین یکی از چند کینین متسع‌کننده عروق است که توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها موسوم به کالیکرئین‌ها از کینینوژن ساخته می‌شود. برادی‌کینین توسط پپتیدازهای مختلف (از جمله ACE) به سرعت تجزیه می‌شود.

ب) اثرات و نقش بالینی

برادی‌کینین از طریق حداقل دو گیرنده (B_1 و B_2) عمل

پپتیدهای ناتریورتیک

(الف) منبع و متابولیسم

پپتیدهای ناتریورتیک [پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP) و پپتید ناتریورتیک مغزی (BNP)] در دهلیزهای قلبی پستانداران ساخته و ذخیره می‌شوند. BNP از بافت مغز نیز جدا شده است. اینها در پاسخ به اتساع دهلیزها ترشح می‌شوند. یک پپتید ناتریورتیک مشابه (نوع C) در بافتهای دیگر یافت می‌شود. به نظر می‌رسد BNP مهمترین آنها است.

(ب) اثرات و نقش بالینی

پپتیدهای ناتریورتیک، گوانیلیل سیکلاز را از طریق یک گیرنده آتریمی تراغشایی در بافتهای مختلف فعال می‌کنند. آنها به عنوان مواد متسع‌کننده عروق و ناتریورتیک (افزایش دهنده دفع سدیم) عمل می‌کنند. اثرات آنها بر کلیه عبارتند از: افزایش GFR، کاهش بازجذب سدیم از توبول پروگسمال، و اثر مهارى بر ترشح رنین. این پپتیدها تأثیرات ANG II و آلدوسترون را مهار می‌کنند. اگرچه اینها اثر اینوتروپیک مثبت ندارند، با محدود ساختن احتباس سدیم، ممکن است نقش جبرانی مهمی در نارسایی احتقانی قلب ایفا کنند. نشان داده‌اند سطح خونی BNP درونزاد با شدت نارسایی قلبی همبستگی دارد و از این شاخص می‌توان به عنوان یک ابزار تشخیصی برای تعیین شدت نارسایی استفاده کرد.

BNP اثرات مفیدی در درمان نارسایی حاد شدید قلب داشته است و امروزه با نام نزیتریتاید برای مصارف بالینی در دسترس است. این دارو به شکل وریدی برای درمان نارسایی حاد شدید قلبی تأیید شده است (فصل ۱۳) اما سمیت قابل ملاحظه‌ای دارد.

آندوتلین‌ها

آندوتلین‌ها پپتیدهای منقبض‌کننده عروق هستند که توسط سلول‌های آندوتلیال در عروق خونی ساخته و ترشح می‌شوند. به نظر می‌رسد آندوتلین‌ها به صورت هورمون‌های اتوکراین و پاراکراین در عروق عمل می‌کنند. سه نوع آندوتلین (ET-1، ET-2، ET-3) با تفاوت اندک در توالی

اسیدآمینها در انسان شناسایی شده‌اند. دو نوع گیرنده ET_A و ET_B شناسایی شده‌اند که هر دو مزدوج با پروتئین G هستند. گیرنده ET_A مسئول انقباض عروق در اثر آندوتلین‌ها است.

انقباض عروقی ناشی از آندوتلین‌ها، قوی‌تر و نسبتاً طولانی‌تر از انقباض عروقی در اثر نوراپی‌نفرین می‌باشد. آندوتلین‌ها باعث تحریک قلب، افزایش آزادسازی ANP و تکثیر عضله صاف نیز می‌شوند. این پپتیدها ممکن است در برخی انواع فشارخون بالا و سایر اختلالات قلبی-عروقی دخیل باشند. بوزنتان^۱ و ambrisentan آنتاگونیست‌های ET_A هستند که برای درمان افزایش فشار خون ریوی در دسترس می‌باشند. Macitentan یک مهارکننده‌ی جدید دوگانه گیرنده‌ی آندوتلین است که برای استفاده در پرفشاری خون ریه در دسترس است. Riociguat یک فعال‌کننده خوراکی گوانیلیل سیکلاز محلول (و نه یک آنتاگونیست گیرنده ET) است که برای استفاده در پرفشاری خون ریه تأیید شده است.

VIP، ماده P، CGRP و NPY

VIP (پپتید وازواکتیو روده‌ای) یک گشادکننده بسیار قوی عروق است، ولی احتمالاً نقش مهم‌تری به عنوان ناقل عصبی دارد. این ماده در مجرای عصبی مرکزی و محیطی و دستگاه گوارش یافت می‌شود. هیچ کاربرد بالینی برای این پپتید وجود ندارد.

نوروکینین‌ها به نام تاکیکینین هم شناخته می‌شوند شامل ماده P، نوروکینین A، و نوروکینین B می‌شوند. آنها روی گیرنده‌های NK₁ و NK₂ در CNS و محیط اثر می‌کنند. ماده P اثرات عروقی مختلط دارد. این ماده یک گشادکننده قوی شریانچه‌ها و یک محرک قوی وریدها و عضلات صاف روده و مجاری هوایی است. ماده P می‌تواند به عنوان یک هورمون موضعی در دستگاه گوارش نیز عمل کند. بیشترین غلظت ماده P در نورون‌های مسیر درد در دستگاه عصبی یافت می‌شود. کاپسایسین^۲، جزء "تند" فلفل هندی، ماده P را از ذخایر خود در پایانه‌های عصبی آزاد

سؤالات

۱. کارگرانی که با نوعی سم گیاهی تماس داشته‌اند، دچار تاول‌های پوستی پر از مایع شده‌اند. تحلیل مایع این تاول‌ها، غلظت بالای یک پپتید را نشان داد. کدام پپتید باعث افزایش تراوایی مویرگ‌ها و ادم می‌شود؟

الف) آنژیوتانسین II

ب) برادی‌کینین

ج) کاپتوپریل

د) هیستامین

ه) لوزارتان

۲. در مطالعه آزمایشگاهی چندین پپتید مشخص شد یکی از آنها باعث کاهش مقاومت محیطی و انقباض وریدها می‌شود. کدام یک از مواد زیر باعث اتساع شریانه‌ها و انقباض وریدها می‌شود؟

الف) آنژیوتانسین II

ب) برادی‌کینین

ج) آندوتلین I

د) ماده P

ه) پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP)

۳. کدامیک از موارد زیر در طی نارسایی قلبی افزایش می‌یابد و نوعی متسع‌کننده عروق با عوارض کلیوی می‌باشد؟

الف) آنژیوتانسین I

ب) آنژیوتانسین II

ج) هیستامین

د) نزیپتاید

ه) VIP

۴. نقاشی ۴۵ ساله بعلت علایم تنفسی مراجعه کرده است و افزایش فشارخون ریوی ایدیوپاتیک در وی تشخیص داده شد. کدامیک از داروهای زیر به گیرنده‌های آندوتلین متصل می‌شوند و برای درمان افزایش فشارخون ریوی تأیید شده است؟

الف) آلیسکیرن I

ب) بوزنتان

ج) کاپسایسین

د) لوزارتان

و آن را تخلیه می‌کند. کاپسایسین برای مصارف موضعی در مفاصل مبتلا به آرتريت و نورالژی پس از (post-herpetic neuralgia) هرپس به کار می‌رود.

به نظر می‌رسد نوروکینین‌ها در اختلالات خاص CNS (از جمله افسردگی و تهوع و استفراغ) نقش داشته باشند. آپریتانت^۱ یک آنتاگونیست خوراکی گیرنده‌های NK₁ است که در تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی به کار می‌رود. fosaprepitant یک پیش‌داروی آپریتانت است که به صورت وریدی به کار می‌رود.

پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP) - (آنالوگ کلسی‌تونین) با غلظت زیاد در تیروئید یافت می‌شود، ولی در اکثر بافت‌های عضله صاف نیز وجود دارد. وجود CGRP در عضله صاف، یک نقش هم‌انتقالی را در پایانه‌های عصبی اتونوم برای آن بیان می‌کند. CGRP قوی‌ترین ماده کاهنده فشارخون است که تا به حال کشف شده و موجب تائیکاردی رفلکسی می‌شود. برخی شواهد حاکی از آن است که CGRP در سردرد میگرنی نقش دارد. در حال حاضر، هیچ کاربرد بالینی برای این پپتید وجود ندارد. با این حال، در صورت دسترسی به یک آنتاگونیست خوراکی CGRP، کانون توجه عظیمی از لحاظ درمان میگرن خواهد بود.

NPY (نوروپپتید Y) یک منقبض‌کننده عروقی قوی است که باعث تحریک قلب هم می‌شود. NPY در CNS و اعصاب محیطی یافت می‌شود. در اعصاب محیطی، NPY عمدتاً در پایانه‌های عصبی آدرنرژیک به عنوان هم‌ناقل وجود دارد. در حیوانات آزمایشگاهی تجویز NPY به CNS، غذاخوردن را تحریک کرده و باعث افت فشارخون و دمای بدن می‌شود. تجویز محیطی آن باعث اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت و افزایش فشارخون می‌گردد. چندین زیرگونه این گیرنده‌ها شناسایی شده‌اند اما نه آگونیست‌ها و نه آنتاگونیست‌های این پپتید کاربرد بالینی پیدا نکرده‌اند.

حفظ مهارت: آنتاگونیستهای آنژیوتانسین

(فصل ۱۱ را ببینید)

تفاوت‌های بین مهارکننده‌های ACE و مسدودکننده‌های گیرنده AT₁ را در زمینه پپتیدهای شرح داده شده در این فصل ذکر کنید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

(ج) بوزنتان
(ه) BNP
(د) برادی‌کینین
(و) اتالاپریل
(ز) اوندانسترون

پاسخ‌ها

۱. هیستامین و برادی‌کینین، هر دو باعث افزایش شدید تراوایی مویرگ‌ها می‌شوند که غالباً با ادم همراه است، ولی هیستامین یک پیتید نیست. پاسخ گزینه "ب" است.
۲. ماده P یک متسع‌کننده قوی شریان‌ها و منقبض‌کننده وریدها است. پاسخ گزینه "د" است.
۳. BNP نوعی پیتید دهلیزی و مغزی است که افزایش غلظت آن در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی دیده می‌شود. داروی تجاری نزیتریتاید برای موارد شدید نارسایی قلبی حاد تأیید شده است اما عوارض کلیوی قابل توجهی دارد. پاسخ گزینه "د" است.
۴. آلیسکیرن، کاپتوپریل، و لوزارتان در درمان افزایش فشارخون اولیه بکار می‌روند. بوزانتان، یک آنتاگونیست آندوتلین است که برای درمان افزایش فشارخون ریوی استفاده می‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.
۵. ماده P نوعی عصب رسانهٔ میانجی حسی درد مهم است که بنظر می‌رسد در درد پس از ابتلا به هرپس و درد آرتریت نقش دارد. کاپسایسین را می‌توان به صورت موضعی برای تخلیه ذخایر ماده P از پایانه‌های عصبی حسی استفاده نمود. پاسخ گزینه "د" است.
۶. آنژیوتانسین II یک اکتاپیتید است که در پی کاهش حجم خون، (اثر دیورتیک) افزایش می‌یابد، زیرا پاسخ جبرانی باعث افزایش ترشح رنین می‌شود. پیش‌ساز این ماده یعنی آنژیوتانسین I ممکن است افزایش یابد اما یک دکاپیتید است. پاسخ گزینه "ب" است.
۷. برادی‌کینین افزایش می‌یابد، زیرا ACE که بوسیلهٔ کاپتوپریل مهار می‌شود، در حالت طبیعی، علاوه بر ساخت آنژیوتانسین II، کینین‌ها را تجزیه می‌کند (شکل ۳-۱۱). پاسخ گزینه "ب" است.
۸. آپریپتانت و اوندانسترون هر دو برای پیشگیری یا رفع تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی به کار می‌روند. اوندانسترون یک آنتاگونیست گیرندهٔ 5-HT₃ می‌باشد. پاسخ گزینه "ب" است.

- (ه) نزیتریتاید
۵. یک مشاور مالی ۶۰ ساله بعلت درد شدید ناحیه قفسه‌سینه در درماتوم یک عصب مراجعه کرده است. این ناحیه قبلاً به بثورات هرپس زوستر مبتلا بوده است. کدامیک از داروهای زیر ممکن است در کنترل درد پس از ابتلا به هرپس مفید باشد؟
 - (الف) آلیسکیرن
 - (ب) آپریپتانت
 - (ج) بوزنتان
 - (د) کاپسایسین
 - (ه) کاپتوپریل
 - (و) لوزارتان
 - (ز) نزیتریتاید
 ۶. در مرحله ۲ کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به فشارخون بالا مشاهده شد سطح خونی یک اکتاپیتید درونزاد منقبض‌کننده عروق در بیمارانی که دوز بالای دیورتیک‌ها را مصرف می‌کنند، وجود دارد. کدامیک از پیتیدهای درونزاد زیر بیشتر ممکن است این اکتاپیتید باشد؟
 - (الف) آنژیوتانسین I (ب) آنژیوتانسین II
 - (ج) ANP (د) برادی‌کینین
 - (ه) پیتید وابسته به ژن کلسی‌تونین
 - (و) آندوتلین (ز) نوروپیتید Y
 - (ح) رنین
 - (ط) ماده P
 - (ی) VIP
 ۷. کدام یک از مواد زیر، یک گشادکنندهٔ عروق است که در خون یا بافت‌های بیماران تحت درمان با کاپتوپریل افزایش می‌یابد؟
 - (الف) آنژیوتانسین II (ب) برادی‌کینین
 - (ج) BNP (د) CGRP
 - (ه) آندوتلین (و) نوروپیتید Y
 - (ز) رنین
 ۸. کدام یک از مواد زیر، آنتاگونیست گیرنده‌های NK₁ است و برای پیشگیری یا رفع تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی به کار می‌رود؟
 - (الف) آنژیوتانسین I (ب) آپریپتانت

پاسخ حفظ مهارت: آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین

(فصل ۱۱ را ببینید)

هر دو گروه داروهای مهارکننده ACE (مانند کاپتوپریل) و داروهای مسرودکننده گیرنده AT_1 (مانند لوزارتان) تأثیرات سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون را کاهش می‌دهند و لذا فشارخون را پایین می‌آورند. هر دو گروه دارویی باعث افزایش جبرانی رنین و آنژیوتانسین I می‌شوند. تفاوت اصلی این دو گروه دارویی در این است که مهارکننده‌های ACE سطح برادری‌کینین سرم را افزایش می‌دهند، زیرا برادری‌کینین در شرایط طبیعی بوسیله ACE تجزیه می‌شود. افزایش برادری‌کینین به کاهش فشارخون کمک می‌کند، ولی احتمالاً مسؤول عارضهٔ عارضهٔ بانی سرفه است که در پی مصرف مهارکننده‌های ACE شایع است. به نظر می‌رسد سرفه ناشی از افزایش سافت پروستاگلاندین‌ها تحت تأثیر افزایش برادری‌کینین می‌باشد. مسرودکننده‌های گیرنده AT_1 بروز کمتری از سرفه به همراه دارند با این حال هر دو گروه دارویی با رشد کلیوی چنین تداخل دارند و در عاملکی ممنوع هستند.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- یک آنتاگونیست آنژیوتانسین را که بر روی گیرنده عمل می‌کند و حداقل دو دارو را که ساخت آنژیوتانسین II را کاهش می‌دهند، نام ببرید.
- اثرات اصلی برادری‌کینین و BNP را شرح دهید.
- عمل آنزیم مبدل (پپتیدیل دی‌پپتیداز، کینیناز II) را توضیح دهید.
- دو پپتید منقبض‌کنندهٔ عروقی قوی را نام ببرید.
- اثرات VIP و مادهٔ P را شرح دهید.
- کاربردهای بالینی بوزنتان و آپریتانت را شرح دهید.

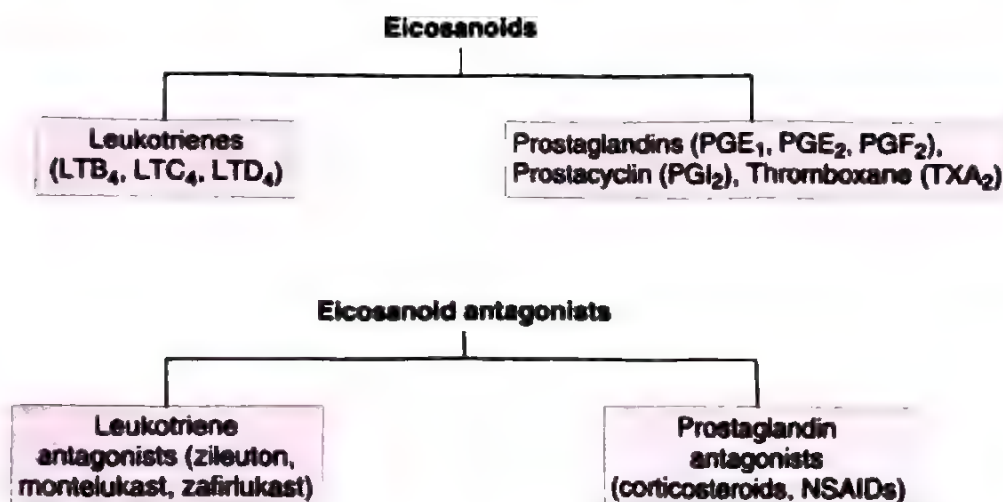
جدول خلاصه داروها: پپتیدهای مؤثر بر عروق

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
آنتاگونیست‌های رنین - آنژیوتانسین				
آلیسکیرن	مهارکننده رنین؛ ترشح آنژیوتانسین I و II و آلدوسترون را کاهش می‌دهد.	فشارخون بالا	خوراکی مدت اثر: ۱۲ ساعت	آنژیوادم، اختلال کلیه
کاپتوپریل، انالاپریل، سایرین	مهارکننده ACE؛ ترشح آنژیوتانسین II و آلدوسترون را کاهش می‌دهد؛ برادی‌کینین را افزایش می‌دهد	فشارخون بالا، نارسایی قلبی	خوراکی نیمه عمر تقریباً ۲ ساعت اما دوزهای بالا برای دستیابی به مدت اثر تقریبی ۱۲ ساعت استفاده می‌شود.	سرفه، تراتوژن، هیپرکالمی
لوزارتان، والزارتان، سایرین	مهارکننده گیرنده AT ₁ ؛ اثرات آنژیوتانسین II را کاهش می‌دهد	فشارخون بالا	خوراکی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	تراتوژن، هیپرکالمی
آنتاگونیست‌های کینین				
Ecaltantide	مهارکننده کالیکرین، سطوح برادی‌کینین را کاهش می‌دهد	آنژیوادم ارثی	زیرجلدی مدت اثر: ۱ ساعت	سمیت کبدی، واکنش‌های افزایش حساسیتی
Icatibant	بلوک‌کننده گیرنده برادی‌کینین B ₂	آنژیوادم ارثی	نیمه عمر: ۱۸ دقیقه	
پپتیدهای ناتریوریتیک				
نزیپیتاید	آگونیست گیرنده BNP	نارسایی حاد قلبی	تزریقی نیمه عمر: ۱۸ دقیقه	آسمپ کلیوی، افت فشارخون
آنتاگونیست‌های آندوتلین				
بوزنتان macitentan	آنتاگونیست گیرنده ET _A و ET _B	افزایش فشار خون ریوی	خوراکی نیمه عمر: ۵ ساعت	اختلال کبدی، احتمالاً تراتوژن
آنتاگونیست‌های گیرنده P				
آپریتان	آنتاگونیست گیرنده NK ₁ تاکی‌کینین	ضد استفراغ برای استفراغ‌های ناشی از شیمی‌درمانی	خوراکی نیمه عمر: ۹ تا ۱۳ ساعت	آستنی، سکسکه
کاپسایسین	ماده P را از انتهاهای عصبی رها می‌سازد	به صورت موضعی برای وضعیت‌های دردناک (مفاصل، نورآلژی پس از هرپس)	موضعی مدت اثر: ۴ تا ۶ ساعت زیرجلدی	سوزش، سوزن‌سوزن شدن، قرمزی

ACE، آنزیم مبدل آنژیوتانسین؛ BNP، پپتید ناتریوریتیک مغزی.

پروستاگلاندین‌ها و سایر ایکوزانوئیدها

ایکوزانوئیدها گروه مهمی از مشتقات اسیدهای چرب درون‌زاد هستند که از اسید آراشیدونیک ساخته می‌شوند. اسید آراشیدونیک یک اسید چرب ۲۰ کربنه در غشای سلول است. خانواده‌های اصلی ایکوزانوئیدها از مشتقات دارای زنجیره مستقیم (لکوترین‌ها) و مشتقات حلقوی (پروستاسیکلین، پروستاگلاندین، و ترومبوکسان) تشکیل شده‌اند.



آگونیست‌های ایکوزانوئید

الف) طبقه‌بندی

زیرگروه‌های اصلی ایکوزانوئیدها را لکوترین‌ها و یک گروه از مولکول‌های حلقوی شامل پروستاگلاندین‌ها، پروستاسیکلین، و ترومبوکسان تشکیل می‌دهند. لکوترین‌ها ساختمان زنجیره خطی اسید آراشیدونیک را حفظ کرده‌اند. پروستاسیکلین، ترومبوکسان، و سایر اعضای گروه پروستاگلاندین‌ها مشتقات حلقوی اسید آراشیدونیک هستند. براساس مولکول‌های مختلف جایگزین شده (که با حروف A، B و ... نشان داده می‌شوند) و تعداد متفاوت پیوندهای دوگانه در مولکول (که با یک شماره پانویس مشخص می‌شوند) اکثر زیرگروه‌های اصلی به چندین مجموعه تقسیم می‌شوند.

ب) ساخت

ایکوزانوئیدهای فعال در پاسخ به محرک‌های مختلف (مانند آسیب فیزیکی، واکنش‌های ایمنی) ساخته می‌شوند. این محرک‌ها فسفولیپازها را در غشاء سلولی یا سیتوپلاسم فعال می‌کنند و اسید آراشیدونیک (یک اسید چرب تترائونیک [دارای چهار پیوند دوگانه]) از فسفولیپیدهای غشایی آزاد می‌شود (شکل ۱-۱۸). سپس اسید آراشیدونیک توسط چند مکانیسم متابولیزه می‌شود که ۲ تا از آن‌ها بسیار مهم هستند. اول، متابولیسم اسید آراشیدونیک به فرآورده‌های خطی توسط لیسواکسیژناز که نهایتاً لکوترین‌ها را می‌سازد. دوم، حلقوی شدن آراشیدونیک توسط سیکلواکسیژناز (COX) که پروستاسیکلین، پروستاگلاندین‌ها یا ترومبوکسان را می‌سازد. حداقل دو نوع

واژه‌های کلیدی

سیکلو اکسیژناز	سقط آور	دارویی که برای القای سقط به کار می‌رود. مثال: پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$.
لیپو اکسیژناز	دیسمنوره	پروستاگلاندین‌ها از جمله PGF , PGE , پروستاگلندین و ترومبوکسان هستند.
NSAID	جابه‌جایی عروق بزرگ	کرامپ دردناک رحم در اثر آزادسازی پروستاگلاندین‌ها در جریان خونریزی قاعدگی.
اکسی توسیک	جابه‌جایی عروق بزرگ	یک ناهنجاری مادرزادی که در آن، شریان ریوی از بطن چپ و آئورت از بطن راست خارج می‌گردد. این ناهنجاری با حیات منافات دارد، مگر یک مجرای شریانی باز یا نقص دیواره بین بطنی وجود داشته باشد.
مجرای شریانی باز (PDA)	لیپو اکسیژناز	آتریمی که اسید آراشیدونیک را به پیش‌سازهای لکوترین تبدیل می‌کند.
فسفولیپاز A_2	NSAID	داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (مانند آسپرین، ایبوپروفن، سلکوکسیب) که سیکلو اکسیژناز را مهار می‌کنند.
ماده‌کنند و اکشنگر آنافیلاکسی	اکسی توسیک	ماده‌ای که باعث انقباض رحم می‌شود
$(SRS-A)^1$	مجرای شریانی باز (PDA)	در دوران بعد از تولد، به باز ماندن شنت جنینی بین شریان ریوی و آئورت گفته می‌شود.
	فسفولیپاز A_2	آتریمی در غشای سلولی که اسید آراشیدونیک را از چربیهای غشایی می‌سازد.
	ماده‌کنند و اکشنگر آنافیلاکسی	ماده‌ای که ابتدا در بافتهای جانوران مبتلا به شوک آنافیلاکسی با سنجش‌های بیولوژیک (bioassay) شناسایی شد؛ این ماده آمیزه‌ای از لکوترین‌ها (به ویژه LTC_4 و LTD_4) می‌باشد.

سرد یا روغن گیاهی می‌تواند مفید باشد.

پ) مکانیسم اثر

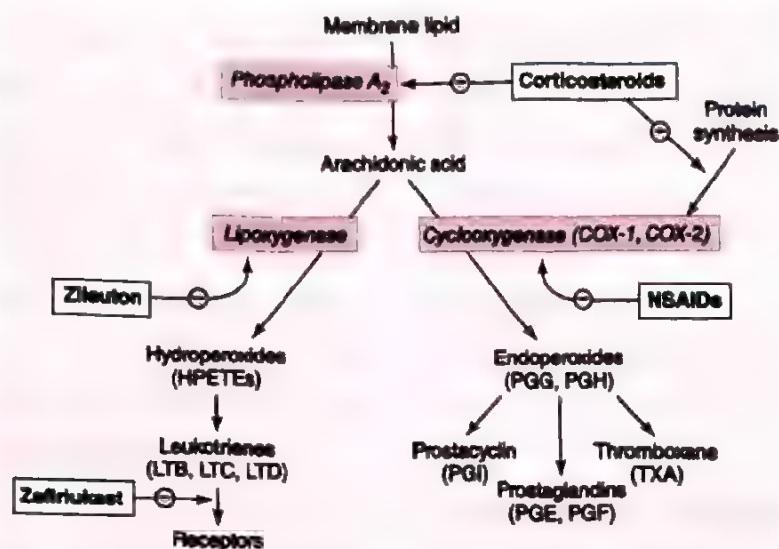
اکثر اثرات ایکوزانوئیدها با فعال ساختن گیرنده‌های سطحی سلول‌ها ظاهر می‌گردد (جدول ۱-۱۸). این گیرنده‌ها یا توسط پروتئین G_s یا آدنیلیل سیکلاز مزدوج هستند (که $cAMP$ می‌سازد) یا توسط پروتئین G_q با آبشار فسفاتیدیل اینوزیتول مزدوج هستند که اینوزیتول $1, 4, 5$ - تری فسفات (IP_3) و دی‌آسیل گلیسرول (DAG) را به عنوان پیام‌رسان ثانویه تولید می‌کند.

ت) اثرات

این مواد اثرات متعددی بر عضله صاف، پلاکت‌ها، CNS و سایر بافت‌ها دارند. برخی از مهم‌ترین اثرات در جدول ۱-۱۸ ذکر شده‌اند. ایکوزانوئیدهایی که عمدتاً در فرآیندهای پاتولوژیک شرکت می‌کنند، عبارتند از: $PGF_{2\alpha}$ ، ترومبوکسان A_2 (TXA_2) و لکوترین‌های LTC_4 و LTD_4 . LTD_4 میانجی اصلی انقباض برونش‌ها، یعنی ماده

سیکلو اکسیژناز وجود دارد. $COX-1$ در بسیاری از بافت‌ها وجود دارد؛ پروستاگلاندین‌ها که بوسیله این آنزیم در این بافت‌ها تولید می‌شوند، در چند فرآیند فیزیولوژیک، نقش مهمی ایفا می‌کنند (ادامه بحث). در مقابل $COX-2$ عمدتاً در سلول‌های التهابی یافت می‌شود؛ محصولات آن، نقش مهمی در آسیب بافتی (مانند التهاب) ایفا می‌کنند. در مقابل این عملکردهای التهابی، $COX-2$ مسؤول تولید پروستاگلندین در اندوتلیوم عروق و تولید پروستاگلاندین‌های مهم در عملکرد کلیه نیز می‌باشد. ترومبوکسان عمدتاً در پلاکت‌ها ساخته می‌شود، در حالی که پروستاگلندین چنانکه گفته شد در سلول‌های اندوتلیال عروق تولید می‌گردد. ایکوزانوئیدهای طبیعی نیمه عمر بسیار کوتاه دارند (چند ثانیه تا چند دقیقه) و در پی مصرف خوراکی، غیرفعال می‌شوند.

جایگزینی اسیدهای چرب تترا‌نوئیک رژیم غذایی با پیش‌سازهای تری‌انوئیک (۳ پیوند دوگانه) یا پنتا‌نوئیک (۵ پیوند دوگانه) باعث می‌شود پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌های با فعالیت کمتر ساخته شوند. در نتیجه در بیماریهای ناشی از ایکوزانوئیدها، تجویز رژیم غذایی غنی از روغن ماهی آبهای



شکل ۱-۱۸. تولید اتاکوئیدهای ایکوزانوئید. اسید آراشیدونیک توسط فسفولیپاز A₂ از لیپیدهای غشا آزاد می‌شود و سپس توسط لیپواکسیژناز به مشتقات دارای زنجیره مستقیم یا توسط سیکلواکسیژناز به مشتقات حلقوی تبدیل می‌گردد. چون بسیاری از اثرات این محصولات آسیب‌زا (پاتوژنیک) هستند داروهایی که تولید آنها را مهار کرده یا از عملکرد آنها جلوگیری می‌کنند از نظر بالینی مفید می‌باشند.

جدول ۱-۱۸. اثرات برخی ایکوزانوئیدهای مهم.

Effect	PGE ₂	PGF _{2α}	PGI ₂	TXA ₂	LTB ₄	LTC ₄	LTD ₄
Major receptors	EP ₁₋₄	FP _{αβ}	IP	TP _{αβ}	BLT _{1,2}	CysLT ₂	CysLT ₁
Coupling protein	G _s , G _i	G _s	G _i	G _i	G _q	G _s	G _s , G _i
Vascular tone	↓	↑ or ↓	↓↓	↑↑↑	?	↑ or ↓	↑ or ↓
Bronchial tone	↓↓	↑↑	↓	↑↑↑	?	↑↑↑↑	↑↑↑↑
Uterine tone	↑, ↓*	↑↑↑	↓	↑↑	?	?	?
Platelet aggregation	↑ or ↓		↓↓↓	↑↑↑	?	?	?
Leukocyte chemotaxis	?	?	?	?	↑↑↑↑	↑↑	↑↑

*Low concentrations cause contraction; higher concentrations cause relaxation.

?, unknown effect.

یک ماده طبیعی متسع‌کننده عروق، مجرای شریانی^۱ را در حین رشد جنین، باز نگه می‌دارد. در کلیه، پروستاگلاندین‌ها تعدیل‌کننده‌های مهم پالایش گلومرولی هستند و روی شریانچه‌های آوران و وایران و سلول‌های مزانژیال عمل می‌کنند. سرکوب تولید پروستاگلاندین توسط داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDها، به ادامه نگاه کنید)

گندواکتشگر آنافیلاکسی (SRS-A) هستند. LTB₄ یک عامل کموتاکتیک مهم در التهاب است. PGE₂ و پروستاگلندین نقش مهمی به عنوان مواد درون‌زاد متسع‌کننده عروق ایفا می‌کنند. PGE₁ و مشتقات آن، در محافظت از مخاط معده، نقش مهمی دارند؛ مکانیسم آن ممکن است افزایش ترشح بیکربنات و موکوس، کاهش ترشح اسید، یا هر دو مورد باشد. PGE₁ و PGE₂ عضلات صاف را در عروق و سایر نقاط شل می‌کنند. PGE₂ به عنوان

1- ductus arteriosus

۴. زخم پپتیک ناشی از مصرف NSAID — در آمریکا، در بیمارانی که باید دوز بالای داروهای NSAID را برای درمان آرتریت مصرف کنند و سابقه زخم ناشی از این درمان را دارند، از میزوپروستول برای پیشگیری از زخم پپتیک استفاده می‌شود.

۵. اورولوژی — PGE_1 (به شکل داروی آلپروستادیل^۶) در درمان ناتوانی جنسی^۷ به کار می‌رود. فرآورده‌های آن به صورت تزریقی داخل جسم غاری تجویز می‌شوند.

۶. چشم‌پزشکی — لاتانوپروست (یک مشتق $PGF_{2\alpha}$) برای درمان موضعی گلوکوم به کار می‌رود. بیماتوپروست^۸، تراپروست^۹، و نونوپروستون^{۱۰} داروهای جدیدتری از همان خانواده‌اند. این داروها با افزایش تخلیه زلالیه، فشار داخل چشم را کاهش می‌دهند.

آنتاگونیست‌های ایکوزانوئید

برخی داروها می‌توانند فسفولیپاز A_2 و سیکلواکسیژناز را مهار کنند؛ این مهارکننده‌ها اساس درمان التهاب هستند (شکل ۱-۱۸ و فصل ۳۶). زیلتوتون^{۱۱} یک مهارکننده انتخابی لیپواکسیژناز است؛ برخی مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز تأثیر مهاری خفیف بر ساخت لکوترین از طریق این آنزیم دارند. امروزه تحقیقاتی در زمینه مهارکننده‌های گیرنده‌های پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها انجام می‌گیرد. در حال حاضر، زافیرولوکاست^{۱۲} و مونته‌لوکاست^{۱۳} مهارکننده‌های $CYSLT1$ (گیرنده LTD_4) برای درمان آسم در دسترس هستند (فصل ۲۰).

الف) کورتیکواستروئیدها

همان‌طور که در شکل ۱-۱۸ مشاهده می‌شود،

می‌تواند به میزان قابل توجهی کارایی داروهای مدر را کاهش دهد (فصل ۱۵ را ببینید). مقدار زیادی PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ در جریان قاعدگی از آندومتر آزاد می‌شود و ممکن است باعث دیسمنوره شود. به نظر می‌رسد PGE_2 در رسیده‌شدن فیزیولوژیک گردن رحم^۱ در پایان بارداری مؤثر باشد. PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ ممکن است نقش فیزیولوژیک در زایمان داشته باشند. تجمع پلاکت‌ها قویاً بوسیله ترومبوکسان تحریک می‌شود. $PGF_{2\alpha}$ فشار داخل چشم را کاهش می‌دهد (ادامه بحث را ببینید)، ولی هنوز روشن نیست که این یک اثر فیزیولوژیک $PGF_{2\alpha}$ درونزاد باشد.

ث) کاربردهای بالینی

۱. طب مایمی — PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ در انقباض رحمی دخیل هستند. PGE_2 (به شکل داروی دینوپروستون^۲) برای آماده‌سازی سرویکس در پایان بارداری، قبل از القاء زایمان با اکسی‌توسین، مجاز می‌باشد. PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ برای القاء سقط در سه‌ماهه دوم بارداری به کار می‌روند. اگرچه این دو ماده در القاء زایمان در پایان بارداری مؤثر هستند، عوارض جانبی آنها (تهوع، اسهال، استفراغ) برای این هدف، بیش از سایر مواد اکسی‌توکسیک (مثل اکسی‌توسین) است. آنالوگ PGE_1 (میزوپروستول^۳) به همراه آنتاگونیست پروژسترون (میفپریستون)^۴ یک ترکیب بسیار مؤثر و بی‌خطر برای القاء سقط است که به طور وسیعی به کار رفته است. میزوپروستول برای این منظور به همراه متوترکسات یا میفپریستون در آمریکا به کار رفته است. میزوپروستول ممکن است باعث بروز اسهال شود.

۲. طب اطفال — تزریق وریدی مداوم PGE_1 برای باز نگه‌داشتن مجرای شریانی در نوزادان مبتلا به جابجایی عروق بزرگ به کار می‌رود تا زمانی که امکان جراحی فراهم شود.

۳. افزایش فشار خون ریوی و دیالیز — پروستاگلندین (PGI_2) به شکل داروی اپوپروستونول^۵ برای استفاده در افزایش فشار خون ریوی شدید به کار می‌رود. گاه از این دارو برای پیشگیری از تجمع پلاکت‌ها در دستگاه دیالیز استفاده می‌شود.

1- physiologic ripening of cervix

2- dinoprostone

4- RU 486

6- alprostadil

8- bimatoprost

10- unoprostone

12- zafirlukast

3- misoprostol

5- epoprostenol

7- impotence

9- travoprost

11- zileuton

13- montelukast

پروستاسیکلین در آندوتلیوم عروق موقتی است، زیرا این سلول‌ها می‌توانند آنزیم جدید بسازند. مهار ساخت پروستاگلاندین، اثرات مهم ضدالتهابی نیز دارد. مهار ساخت پروستاگلاندین‌های تب‌زا در مغز، تأثیر تب‌بر NSAIDها را ایجاد می‌کند. بسته‌شدن مجرای شریانی باز در یک نوزاد سالم را می‌توان با تجویز NSAIDهایی مثل ایندومتاسین یا ایبوپروفن تسریع کرد.

پ) آنتاگونیست‌های لکوترین

همان‌طور که گفته شد، یک مهارکننده لیپوکسیژناز (زیلنوتون) و آنتاگونیست‌های گیرنده LTD₄ و LTE₄ (زافیرلوکاست، مونته‌لوکاست) برای مصارف بالینی در دسترس هستند. در حال حاضر، این داروها فقط برای استفاده در آسم (فصل ۲۰) مورد تأیید قرار گرفته‌اند.

سؤالات

۱. شما در حال درمان یک خانم ۵۰ ساله مبتلا به آرتрит با شدت متوسط توسط داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی به مدت ۶ ماه بوده‌اید. اکنون بیمار شما از سوزش سردل و سوءهاضمه شکایت دارد. شما داروی دیگری تجویز می‌کنید که باید به همراه داروی ضد التهاب مصرف شود اما دو روز بعد بیمارتان با مطب تماس گرفته و اظهار می‌دارد که آخرین داروی تجویزی شما باعث اسهال شدید شده است. کدام یک از داروهای زیر غالباً باعث افزایش حرکات گوارشی و اسهال می‌شود؟

الف) آسپرین

ب) کورتیکواستروئیدها

ج) لکوترین LTB₄

د) میزوپروستول

ه) زیلنوتون

۲. کدام یک از داروهای زیر باعث مهار مؤثرتر ساخت ترومبوکسان نسبت به ساخت پروستاسیکلین می‌شود؟

الف) آسپرین

ب) هیدروکورتیزون

ج) ایبوپروفن

کورتیکواستروئیدها ساخت اسید آراشیدونیک بوسیله فسفولیپازهای غشایی را مهار می‌کنند. این تأثیر با واسطه گیرنده‌های استروئیدی داخل سلولی اعمال می‌شود که وقتی توسط یک استروئید مناسب فعال می‌شوند، پروتئین‌های اختصاصی قادر به مهار فسفولیپاز را افزایش می‌دهند. استروئیدها ساخت COX-2 را نیز مهار می‌کنند. این‌ها مکانیسم‌های اصلی اثرات مهم ضدالتهابی کورتیکواستروئیدها هستند (فصل ۳۹).

ب) داروهای NSAID

آسپرین و سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی آنزیم سیکلواکسیژناز و ساخت ترومبوکسان، پروستاگلاندین و پروستاسیکلین را مهار می‌کنند (شکل ۱-۱۸). اکثر داروهای NSAID که در حال حاضر در دسترس هستند، COX-1 و COX-2 را بصورت غیرانتخابی مهار می‌کنند. در حقیقت، اکثر این داروها COX-1 را بیش از COX-2 مهار می‌کنند (تصور می‌شود COX-2 مسوول ساخت ایکوزانوئیدهای التهابی باشد). سلکوکسیب^۱ انتخابی‌ترین مهارکننده COX-2 می‌باشد که در ایالات متحده قابل دسترسی است؛ ملوکسیکام نیز تا حدودی برای COX-2 انتخابی است. داروهای بسیار انتخابی COX-2 یعنی روفه کوکسیب^۲ و والدکوکسیب^۳ به علت گزارشات مبنی بر عوارض قلبی - عروقی از بازار ایالات متحده جمع‌آوری شدند (فصل ۳۶ را ببینید).

مهار سیکلواکسیژناز بوسیله آسپرین (برخلاف سایر داروهای NSAID) برگشت‌ناپذیر است. به نظر می‌رسد علت برخی موارد حساسیت به آسپرین، ناشی از انحراف متابولیسم اسید آراشیدونیک به طرف مسیر لکوترین در اثر مسدود شدن مسیر پروستاگلاندین باشد. در نتیجه افزایش ساخت لکوترین، انقباض برونش‌ها روی می‌دهد که از نشانه‌های بارز حساسیت به آسپرین است. به دلایل ناشناخته، این نوع حساسیت به آسپرین در افراد مبتلا به پولیپ بینی شایع‌تر است.

تأثیر ضدپلاکتی آسپرین را می‌توان با توجه به این واقعیت توجیه کرد که آسپرین موجب مهار دائمی ساخت ترومبوکسان در پلاکت‌ها می‌شود؛ سلول‌های بدون هسته، نمی‌توانند پروتئین جدید بسازند. در مقابل، مهار ساخت

۷. بیماری مبتلا به یک اختلال خونریزی‌دهنده به کلینیک همتالوژی مراجعه کرده است. ظاهراً وی مقدار زیادی از دارویی نامشخص مصرف کرده است که فعالیت پلاکتی را مهار می‌کند. کدام یک از مواد زیر، یک مهارکننده مستقیم و برگشت‌پذیر سیکلواکسیژناز پلاکتی است؟

(الف) آلپروستادیل

(ب) آسپیرین

(ج) ایبوپروفن

(د) لکوترین LTC_4

(ه) میزوپروستول

(و) پردنیزون

(ز) پروستاسیکلین

(ح) زافیرلوکاست

(ط) زیلیوتون

۸. کدام یک از مواد زیر، جزئی از ماده‌کند واکنشگر آنافیلاکسی (SRS-A) است؟

(الف) آلپروستادیل

(ب) آسپیرین

(ج) لکوترین LTB_4

(د) لکوترین LTC_4

(ه) میزوپروستول

(و) پردنیزون

(ز) پروستاسیکلین

(ح) زافیرلوکاست

(ط) زیلیوتون

۹. یک بیمار ۱۷ ساله بیان می‌کند که هرگاه آسپیرین برای سردرد مصرف می‌کند، دچار تنگی نفس شدید می‌شود. افزایش کدام یک از مواد زیر، ممکن است تا حدی در برخی موارد افزایش حساسیت به آسپیرین نقش داشته باشد؟

(الف) آلپروستادیل

(ب) هیدروکورتیزون

(ج) ایبوپروفن

(د) لکوترین LTC_4

(ه) میزوپروستول

(و) PGE_2

(ز) پروستاسیکلین

(د) ایندومتاسین

(ه) زیلیوتون

۳. مردی ۵۷ ساله به افزایش شدید فشارخون ریوی و هیپرتروفی بطن راست مبتلا شده است. کدام یک از داروهای زیر باعث گشادشدن عروق می‌شود و ممکن است در درمان افزایش فشارخون ریه سودمند واقع گردد؟

(الف) آنژیوتانسین II

(ب) ارگوتامین

(ج) پروستاگلاندین $PGF_{2\alpha}$

(د) پروستاسیکلین

(ه) ترومبوکسان

۴. یک خانم ۱۹ ساله از دیس‌منوره شدید شکایت دارد. کدام یک از مواد زیر، یک محرک رحمی است که از لیپید غشایی در آندومتر ساخته می‌شود؟

(الف) آنژیوتانسین II

(ب) اکسی‌توسین

(ج) پروستاسیکلین (PGI_2)

(د) پروستاگلاندین $PGF_{2\alpha}$

(ه) سروتونین

۵. التهاب، یک واکنش بافتی پیچیده است که در آن، سیتوکین‌ها، لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها و پپتیدها آزاد می‌شوند. کدام آنزیم مسئول ساخت پروستاگلاندین‌های دخیل در التهاب از اسید آراشیدونیک می‌باشد؟

(الف) سیکلواکسیژناز ۱

(ب) سیکلواکسیژناز ۲

(ج) گلوکاتیون - اس - ترانسفراز

(د) لیپواکسیژناز

(ه) فسفولیپاز A_2

۶. جابجایی عروق بزرگ در نوزادی تشخیص داده شده است (آنورت از بطن راست و شریان ریوی از بطن چپ منشأ می‌گیرد). کدامیک از داروهای زیر برای آماده‌سازی پیش از جراحی ترمیم این ناهنجاری استفاده می‌شود؟

(الف) آسپیرین

(ب) لکوترین LTC_4

(ج) پردنیزون

(د) پروستاگلاندین PGE_2

(ه) پروستاگلاندین $PGF_{2\alpha}$

ج) ترومبوکسان

ط) زیلیوتون

۱۰. کدام یک از مواد زیر، مسدودکننده گیرنده لکوترین است؟

الف) آلپروستادیل

ب) آسپرین

ج) ایبوپروفن

د) لکوترین LTC₄

ه) میزوپروستول

و) پردنیزون

ز) پروستاسیکلین

ح) زافیرلوکاست

ط) زیلیوتون

پاسخ‌ها

۱. آسپرین و زیلیوتون به ندرت باعث اسهال می‌شوند.

LTB₄ یک فاکتور کموتاکتیک است فاموتیدین یک

بلوک‌کننده H₂ است که سبب اسهال نمی‌شود (فصل

۱۶). پاسخ گزینه "د" است.

۲. هیدروکورتیزون و سایر کورتیکواستروئیدها فسفولیپاز را

مهار می‌کنند. ایبوپروفن و ایندومتاسین باعث مهار

برگشت‌پذیر سیکلواکسیژناز می‌شوند، در حالی که

زیلیوتون لیبوکسیژناز را مهار می‌کند. از آن جایی که

آسپرین بصورت برگشت‌ناپذیر آنزیم سیکلواکسیژناز را

مهار می‌کند، اثر آن بر پلاکت‌ها که نمی‌توانند آنزیم جدید

تولید کنند، نسبت به آندوتلیوم بیشتر است. پاسخ گزینه

"الف" است.

۳. پروستاسیکلین (PGI₂) یک متسع‌کننده بسیار قوی

عروق است. بقیه گزینه‌ها منقبض‌کننده عروق هستند.

پاسخ گزینه "د" است.

۴. هرچند سروتونین (و در برخی گونه‌ها، هیستامین) باعث

تحریک رحم می‌شود، منشأ این مواد، لیپید غشایی

نیست. به همین ترتیب، اکسی‌توسین نیز باعث انقباض

رحم می‌شود اما یک هورمون پپتیدی است که توسط

هیپوفیز خلفی ترشح می‌شود. پروستاسیکلین رحم را شل

می‌کند (جدول ۱-۱۸). پاسخ گزینه "د" است.

۵. شکل ۱-۱۸ را ببینید. فسفولیپاز A₂ فسفولیپید غشایی را

به اسید آراشیدونیک تبدیل می‌کند. سیکلواکسیژنازها

اسید آراشیدونیک را به پروستاگلاندین‌ها تبدیل می‌کنند.

محصولات COX-1 به نظر می‌رسد در پروسه‌های

فیزیولوژیک طبیعی، دارای اهمیت باشند. COX-2

مسئول این واکنش در سلول‌های التهابی است. پاسخ

گزینه "ب" است.

۶. نوزادان دچار جابجایی عروق بزرگ، خون وریدی را به

آنورت و خون اکسیژن‌دار را به ریه پمپ می‌کنند. بنابراین

باید هر چه زودتر با انجام جراحی، این ناهنجاری اصلاح

گردد. تا زمان انجام جراحی، این نوزادان به باز بودن

مجرای شریانی وابسته هستند تا مقداری از خون

اکسیژن‌دار از طریق شریان ریوی از راه این مجرا به

آنورت وارد گردد. با استفاده از PGE₂ که متسع‌کننده

عروق است، می‌توان از بسته شدن این مجرای شریانی

جلوگیری نمود. پاسخ گزینه "د" است.

۷. آسپرین یک مهارکننده غیرقابل بازگشت و مستقیم

سیکلواکسیژناز است. داروهای NSAID بجز آسپرین

(مانند ایبوپروفن) مهارکننده‌های برگشت‌پذیر

سیکلواکسیژناز هستند. کورتیکواستروئیدها تولید

سیکلواکسیژناز را کاهش می‌دهند. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. لکوترین‌های C و D اعضای اصلی SRS-A هستند.

لکوترین LTB₄ نوعی ایکوزانوئید کموتاکتیک است.

پاسخ گزینه "د" است.

۹. وقتی سیکلواکسیژناز مسدود می‌گردد ممکن است در اثر

منحرف‌شدن پیش‌سازهای پروستاگلندین به مسیر

لیپواکسیژناز (شکل ۱-۱۸) تولید لکوترین‌ها افزایش پیدا

کند. در بیمارانی که به آسپرین افزایش حساسیت نشان

می‌دهند این امر ممکن است باعث تسریع انقباض

برونش گردد که اغلب در این وضعیت قابل مشاهده است.

پاسخ گزینه "د" است.

۱۰. زیلیوتون تولید لکوترین‌ها را مسدود می‌سازد.

زافیرلوکاست و مونته‌لوکاست گیرنده‌های LTD₄ را

مسدود می‌کنند. پاسخ گزینه "ح" است.

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- اثرات اصلی PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 , LTB_4 , LTC_4 و LTD_4 را بیان کنید.
 - محل‌های سلولی ساخت و اثرات ترومبوکسان و پروستاگلندین را در سیستم قلبی عروقی نام ببرید.
 - داروهای آنتاگونیست درمانی لکوترین‌ها و پروستاگلندین‌ها را که در حال حاضر در دسترس هستند و اهداف آنها (گیرنده‌ها یا آنزیم‌ها) را ذکر کنید.
 - اثرات مختلف آسپیرین را بر ساخت پروستاگلندین، ترومبوکسان و لکوترین شرح دهید.

جدول خلاصه داروها، پروستاگلندین و سایر ایکوزانوئیدها

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
لکوترین‌ها				
LTB_4	عامل کموتاکسی در التهاب	ندارد	رهایی در موضع مدت اثر: چند ثانیه	واسطه التهاب
LTD_4 , LTC_4	منقبض‌کننده‌های برونش که در آنافیلاکسی حایز اهمیت هستند؛ باعث ادم می‌شوند	ندارد	رهایی در موضع مدت اثر: چند ثانیه	واسطه التهاب
آنتاگونیست‌های لکوترین				
مهارکننده لیپواکسیژناز: زیلتوتون	ساخت لکوترین‌ها را مسدود می‌سازد	پیشگیری از آسم	خوراکی مدت اثر: حدود ۳ ساعت	افزایش آنزیم‌های کبدی
مهارکننده‌های گیرنده لکوترین: مونتهلوکاست، زافیرلوکاست	گیرنده LT_1 Cys را مسدود می‌کند؛ انقباض برونش را در آسم کاهش می‌دهد	پیشگیری از آسم	خوراکی مدت اثر: ۳ تا ۱۰ ساعت	افزایش آنزیم‌های کبدی
ترومبوکسان				
TXA_2	گیرنده‌های $TP\alpha$, β را فعال می‌کند؛ باعث تجمع پلاکتی و انقباض عروقی می‌گردد	ندارد	رهایی در موضع مدت اثر: چند ثانیه	به سازوکار اثر مراجعه کنید

جدول خلاصه داروها: پروستاگلاندین و سایر ایکوزانوئیدها (ادامه)

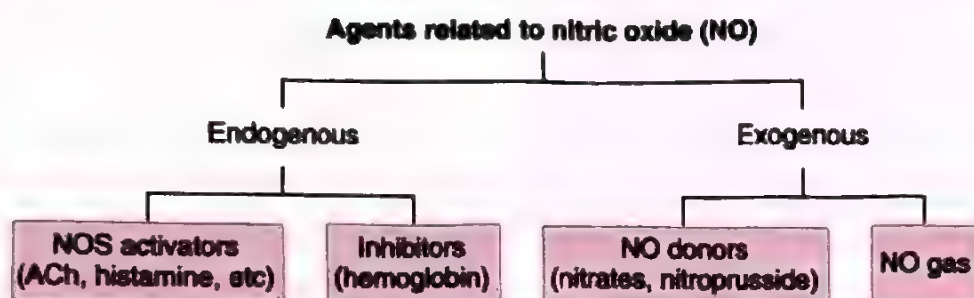
تأثیر گروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت و عوارضات
پروستاگلاندین				
PGI ₂ : اپوپروستول	گیرنده‌های IP را فعال می‌کند، باعث گشادشدن عروق می‌گردد، تجمع پلاکتی را کاهش می‌دهد.	گشادکننده عروق در افزایش فشار خون ریوی، داروی ضد پلاکتی در دیالیز خارج بدن	تزریق مداوم وریدی مدت اثر: چند دقیقه	افت فشارخون، برافروختگی، سردرد
مشابه PGI ₂ ، تیره پروستیل: تزریقی برای افزایش فشار خون ریوی				
پروستاگلاندین‌ها				
مشقات PGE ₁ : میزوپروستول	گیرنده‌های EP را فعال می‌کند، باعث افزایش HCO ₃ ⁻ و ترشح موکوس در معده می‌شود؛ انقباض رحم ایجاد می‌کند	داروی محافظ در بیماری زخم پپتیک؛ سقط‌آور	خوراکی مدت اثر: چند دقیقه تا چند ساعت	اسهال، کرامپ رحمی
مشابه PGE ₁ ، آلپروستادیل: شکل تزریقی برای اختلال نعوظ				
PGE ₁	عضله صاف در مجرای شریانی را شل می‌کند	جایجایی عروق بزرگ، برای باز نگه‌داشتن مجرای شریانی تا هنگام جراحی	تزریق مداوم وریدی مدت اثر: چند دقیقه	افت فشارخون
PGE ₂ : دینوپروستون	غلظت‌های پایین، رحم و عضله صاف گردن رحم را منقبض می‌کنند ولی غلظت‌های بالا بر آن‌ها اثر شل‌کنندگی دارند	سقط‌آور، داروی رسیده‌کردن دهانه رحم	از طریق واژن مدت اثر: ۳ تا ۵ ساعت	کرامپ، آسیب جنین
مشقات PGF ₂ : لاتانوپروست	خروج زلالیه را افزایش داده و فشار داخل چشم را کاهش می‌دهد	گلوکوم	موضعی مدت اثر: ۴ تا ۸ ساعت	تغییر رنگ عنبیه

جدول خلاصه داروها: پروستاگلندین و سایر ایکوزانوئیدها (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز (NSAIDها)				
مهارکننده‌های غیرانتخابی COX-1 و COX-2: ایبوپروفن، ایندومتاسین، ناپروکسن، سایرین	به طور قابل برگشت را مهار می‌کنند؛ تولید پروستاگلندین‌ها را کاهش می‌دهند	به فصل ۳۶ رجوع کنید		
آسپرین	به طور غیرقابل برگشت را مهار می‌کند؛ تولید پروستاگلندین‌ها را کاهش می‌دهد	به فصل ۳۶ رجوع کنید		
مهارکننده‌های انتخابی COX-2: سلکوکسیب	به طور برگشت پذیر و انتخابی COX-2 را مهار می‌کند	به فصل ۳۶ رجوع کنید		
مهارکننده‌های فسفولیپاز A ₂				
کورتيكواستروئیدها	به طور برگشت پذیر فسفولیپاز A ₂ را مهار کرده و تولید آنزیم‌های LOX و COX را کاهش می‌دهد	به فصل ۳۹ رجوع کنید		

اکسید نیتریک (دهنده‌ها و مهارکننده‌ها)

اکسید نیتریک یک اتاکوئید قوی متسع‌کننده عروق است که در بدن از آرژینین تولید می‌شود؛ این ماده همچنین متابولیت فعال داروهایی است که آن را آزاد می‌کنند (دهنده‌های NO). این ماده به شکل دارو (گاز NO) نیز در دسترس می‌باشد. این ماده با آهن هموگلوبین تعامل کرده و می‌تواند توسط هموگلوبین مهار گردد.



اکسید نیتریک یا eNOS که نوع ذاتی در سلول‌های اپی‌تلیال و نورون‌ها است؛ ایزوفرم II (iNOS یا mNOS که نوع قابل القا در ماکروفاژها و سلول‌های عضله صاف است)؛ و ایزوفرم III (eNOS که یک نوع ذاتی در سلول‌های آندوتلیال است). NOS را می‌توان بوسیله مشابه‌های آرژینین نظیر L-NMMA^۱ مهار کرد. در برخی شرایط (مانند ایسکمی)، NO ممکن است از یون‌های نیتрат درون‌زاد ساخته شود. NO در سلول‌ها ذخیره نمی‌شود. زیرا NO در دمای بدن به شکل گاز است، NO به سرعت از محل ساخت به بافت‌های اطراف منتشر می‌شود. داروهایی که باعث آزادسازی اکسید نیتریک درون‌زاد می‌شوند، با تحریک تولید NOS رهاسازی NO درون‌زاد را افزایش می‌دهند. این داروها شامل آگونیست‌های موسکارینی، هیستامین، و برخی

اکسید نیتریک (NO) یک محصول متابولیسم آرژینین در بسیاری از بافت‌ها است. به نظر می‌رسد این ماده یک گشادکننده عروق مهم پاراکرین (مجاورتی) است و همچنین در مرگ سلولی و انتقال عصبی نقش دارد؛ بنابراین می‌توان آن را یک اتاکوئید قلمداد کرد. همچنین NO از مولکول‌های چند دارویی مهم گشادکننده عروق آزاد می‌شود.

اکسید نیتریک درون‌زاد

اکسید نیتریک درون‌زاد توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها موسوم به نیتریک اکسید سنتاز (NOS) ساخته می‌شود (شکل ۱-۱۹). این آنزیم‌های داخل سلولی با ورود کلسیم به داخل سلول یا توسط سیتوکین‌ها فعال می‌شوند. آرژینین (سوبسترای اصلی) توسط NOS به سیتروکولین و NO تبدیل می‌شود. سه نوع NOS وجود دارد: ایزوفرم I (bNOS)،

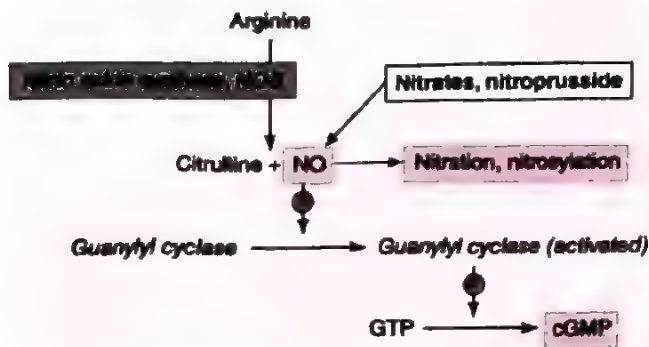
1- N^G- monomethyl - L - arginine

واژه‌های کلیدی

- EDRF^۱** (فاکتور شل‌کننده) آمیزه‌ای از NO و سایر مواد متسع‌کننده عروق که در آندوتلیوم عروق ساخته می‌شوند. مشتق از آندوتلیوم
- دهنده NO** موادی که می‌توانند NO آزاد می‌کنند (از جمله آرژنین، نیتروپروپوساید، نیتروگلیسرین).
- eNOS و iNOS** ایزوفرم‌های طبیعی NO سنتاز؛ به ترتیب، ایزوفرم‌های سرشتی (NOS-1)، قابل القا (NOS-2) و آندوتلیال (NOS-3).

گشادکننده‌های عروقی دیگر (برادی‌کینین، هیدرالازین) می‌باشند.

داروهای دهنده NO



شکل ۱-۱۹. مسیر تولید اکسید نیتریک (NO) و رهاسازی آن از داروهای حاوی NO و سازوکار تحریک تولید cGMP اثر cGMP بر شل شدن عضلات صاف در شکل ۳-۱۲ نشان داده شده است.

زنجیره‌های سبک میوزین کمک می‌کند که حاصل آن، شل شدن عضله صاف است (شکل ۳-۱۲). NO یک نقش فیزیولوژیک در عملکرد بافت‌های نعوظی آلت دارد که در آن، شل شدن عضله صاف برای ورود خون و ایجاد نعوظ لازم است. به نظر می‌رسد که NO یک عامل پاتوفیزیولوژیک افت فشارخون در شوک سپتیک باشد.

ب) چسبندگی سلولی

NO روی چسبندگی سلول اثر دارد که منجر به کاهش تجمع پلاکت‌ها و چسبندگی نوتروفیل‌ها به آندوتلیوم عروق می‌شود. تأثیر اخیر احتمالاً ناشی از کاهش بروز مولکول‌های چسبندگی مثل انتگرین‌ها در سلول‌های آندوتلیال است.

پ) التهاب

آسیب بافتی منجر به تولید NO می‌شود و NO هم با تأثیر

NO از چند داروی مهم آزاد می‌شود، از جمله نیتروپروپوساید (فصل ۱۱)، نیترات‌ها (فصل ۱۲) و نیتريت‌ها. آزادسازی NO از نیتروپروپوساید در خون در حضور اکسیژن به صورت خودبه‌خودی انجام می‌گیرد، در حالی‌که آزادسازی آن از نیترات‌ها و نیتريت‌ها، یک فرآیند آنزیمی و داخل سلولی بوده، و نیازمند ترکیبات سولفوردار (تیول) مانند سیستئین و آنزیم‌های میتوکندری مانند ALD2 (فصل ۱۲) است. اگر این ترکیبات سولفوردار درون‌زاد تمام شوند، تحمل به نیترات‌ها و نیتريت‌ها ممکن است روی دهد.

اثرات NO

حفظ مهارت: گیرنده‌های فاقد عصب (فصل ۶ را ببینید)

برخی گیرنده‌های فاقد عصب در عروق غشوی و مکانیسم عمل پیام‌رسان ثانویه آنها را توضیح دهید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

الف) عضله صاف

NO یک گشادکننده قوی عروق در تمام بسترهای عروقی و یک شل‌کننده قوی در اکثر عضلات صاف است مانند بافت نعوظی. مکانیسم این اثر مشتمل بر فعال‌سازی گوانیلیل سیکلاز (شکل ۱-۱۹) و ساخت cGMP است. cGMP به نوبه خود، به فسفربرداری (دفسفریلاسیون) و غیرفعال شدن

مستقیم و هم با تحریک ساخت پروستاگلاندین‌ها بوسیله COX-2، فرآیند التهاب را تسهیل می‌کند.

ه) سایر اثرات

برخی شواهد حاکی از آن است که ممکن است NO به عنوان عصب رسانه ایفای نقش نماید. اکسید نیتریک ممکن است در برخی انواع آپوپتوز و مرگ سلولی و در واکنش‌های میزبان نسبت به انگل‌ها نیز دخیل باشد. غلظت‌های بیش از اندازه‌ی NO (مثلاً ناشی از نیتريت‌ها یا NO استنشاقی) هموگلوبین را به مت‌هموگلوبین تغییر می‌دهد و سبب هیپوکسی می‌شود.

کاربردهای بالینی دهنده‌ها و مهارکننده‌ها NO

هرچند مهارکننده‌های ساخت NO در کارهای تحقیقاتی کانون توجه هستند، هیچ‌یک از آنها برای مصارف بالینی در دسترس نمی‌باشند. NO را می‌توان بوسیلهٔ هم و هموگلوبین غیرفعال کرد، اما هنوز این رویکرد، در دست تحقیق است. در مقابل، داروهای آزادکنندهٔ NO درون‌زاد و دهنده‌های این مولکول، مدت‌ها قبل از کشف NO به کار رفته و هنوز اهمیت بسیاری در طب بالینی دارند. کاربردهای قلبی عروقی نیتروپروساید (فصل ۱۱)، و نیترات‌ها و نیتريت‌ها (فصل ۱۲) بحث شدند. در حال حاضر، محققین مطالعاتی را در زمینهٔ تأثیر NO بر درمان پره‌اکلامپسی، افزایش فشارخون ریوی و سندرم زجر تنفسی حاد انجام می‌دهند. نتایج اولیه در رابطه با بیماری‌های ریوی امیدوارکننده است و یک فرآوردهٔ گاز NO موسوم به INOmax برای استفاده در نوزادان مبتلا به نارسایی تنفسی هیپوکسیک و بالغین مبتلا به افزایش فشار خون ریوی، مجوز گرفته است.

برخی مطالعات پیش دارویی نشان داده‌اند که استفاده بالینی از داروهای دهندهٔ NO یا مکمل‌های غذایی حاوی آرژنین می‌توانند آترواسکلروز را کند نماید (بویژه در اعضای پیوندی). در مقابل، رد حاد پیوند ممکن است در اثر تنظیم افزایشی آنزیم‌های NOS باشد و مهار این آنزیم ممکن است عمر پیوند را افزایش دهد.

سوالات

۱. کدام یک از گزینه‌های زیر دهندهٔ اکسید نیتریک نیست، اما موجب آزادسازی آن از پیش‌سازهای درون‌زاد شده و باعث گشادی رگ‌ها می‌گردد؟

الف) استیل‌کولین

ب) آرژنین

ج) ایزوسورباید منونیترات

د) نیتروگلیسرین

ه) نیتروپروساید

۲. مولکولی که اکسید نیتریک را در خون آزاد می‌کند، کدام است؟

الف) سیتروکالین

ب) هیستامین

ج) ایزوپروتونول

د) نیتروگلیسرین

ه) نیتروپروساید

۳. ایزوفرمل قابل‌القاء NOS (iNOS یا ایزوفرمل ۲) عمدتاً در کدام یک یافت می‌شود؟

الف) غضروف

ب) ائوزینوفیل‌ها

ج) ماکروفاژها

د) پلاکت‌ها

ه) سلول‌های آندوتلیال رگ‌ها

۴. سوبسترای (بن‌مایه) درون‌زاد اصلی نیتریک اکسید سنتاز (NOS) کدام است؟

الف) استیل‌کولین

ب) آنژیوتانسینوزن

ج) آرژنین

د) سیتروکالین

ه) هم

۵. کدام یک از موارد زیر از اثرات شناخته شدهٔ NO می‌باشد؟

الف) آریتمی

ب) انقباض برونش‌ها

ج) بیوست

د) مهار رد حاد پیوند

ه) اتساع عروق ریوی

ع. کدامیک از گزینه‌های زیر یک مهارکننده‌ی درونزاد NO است؟

(الف) آرژنین

(ب) آنژیوتانسینوزن

(ج) اسید آراشیدونیک

(د) هموگلوبین

(ه) ترومبوکسان

پاسخ‌ها

۱. نیتروپروساید و نیتريت‌های آلی (مثل آمیل‌نیتريت) و نیترات‌ها (مثل نیتروگلیسرین، ایزوسورباید دی‌نیترات، و ایزوسورباید منونیترات) حاوی گروه‌های NO هستند که می‌توانند آن را به شکل NO آزاد کنند. آرژنین منبع طبیعی اکسید نیتريك درونزاد است. استیل‌کولین تولید NO از آرژنین را تحريك می‌کند. پاسخ گزینه "الف" می‌باشد.

۲. نیتروپروساید تنها مولکولی است که در این فهرست، موجب رهاسازی NO در گردش خون می‌شود. پاسخ گزینه "ه" است.

۳. نوع قابل‌القاء NOS با التهاب مرتبط است و این آنزیم با غلظت بالا در ماکروفاژها یافت می‌شود که سلول‌های اصلی دخیل در التهاب هستند. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. آرژنین، بن‌مایه و سیترولین و NO از فرآورده‌های NOS هستند. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. NO باعث آریتمی یا بیبوست نمی‌شود. این ماده باعث

اتساع برونش‌ها و احتمالاً تسريع رد پیوند می‌شود. NO موجب اتساع عروق ریوی می‌شود. پاسخ گزینه "ه" است. ع. هم و هموگلوبین NO را غیرفعال می‌کنند. پاسخ گزینه "د" است.

پاسخ حفظ مهارت: گیرنده‌های فاقد عصب

(فصل ۶ را ببینید)

سلول‌های آندوتلیال مفروش‌کننده عروق خونی، گیرنده‌های موسکارینی فاقد عصب‌دهی دارند. این گیرنده‌های M_3 از پروتئین مززوج با G_q برای فعال‌سازی فسفولیپاز C استفاده می‌کنند تا IP_3 و DAG از لیپیدهای غشایی آزاد شوند. eNOS فعال شده و NO آزاد می‌شود که موجب کشار شدن عروق می‌گردد. گیرنده‌های H_1 هیستامین نیز در آندوتلیوم رکها یافت شده‌اند و آنها هم با تولید و آزاد کردن NO موجب کشار شدن رکها می‌شوند. سایر گیرنده‌های فاقد عصب‌دهی در عروق خونی عبارتند از: گیرنده‌های α_2 و β_2 گیرنده‌های α_2 از G_i برای مهار آدنیلیل سیکلاز استفاده می‌کنند تا با کاهش cAMP عروق منقبض شوند (به یاد داشته باشید که کاهش فشارخون بوسیله آکونیست‌های α_2 ناشی از تاثیر بر CNS است، نه عروق). در مقابل، گیرنده‌های β_2 از طریق G_s آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کنند تا با افزایش cAMP عروق شل شوند. علاوه بر اینها، گیرنده‌های بسیاری برای پپتیدهای وازواکتیو در عروق یافت شده‌اند (فصل ۱۷).

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- آنزیم مسؤول ساخت اکسید نیتريك در بافت‌ها را نام ببرید.
- مزایا و مضرات اصلی اکسید نیتريك درونزاد را ذکر کنید.
- دو دارو را که باعث آزادسازی اکسید نیتريك درونزاد می‌شوند، نام ببرید.
- دو دارو را که خودبه‌خود یا به کمک آنزیم در بدن تجزیه و اکسید نیتريك آزاد می‌کنند، نام ببرید.

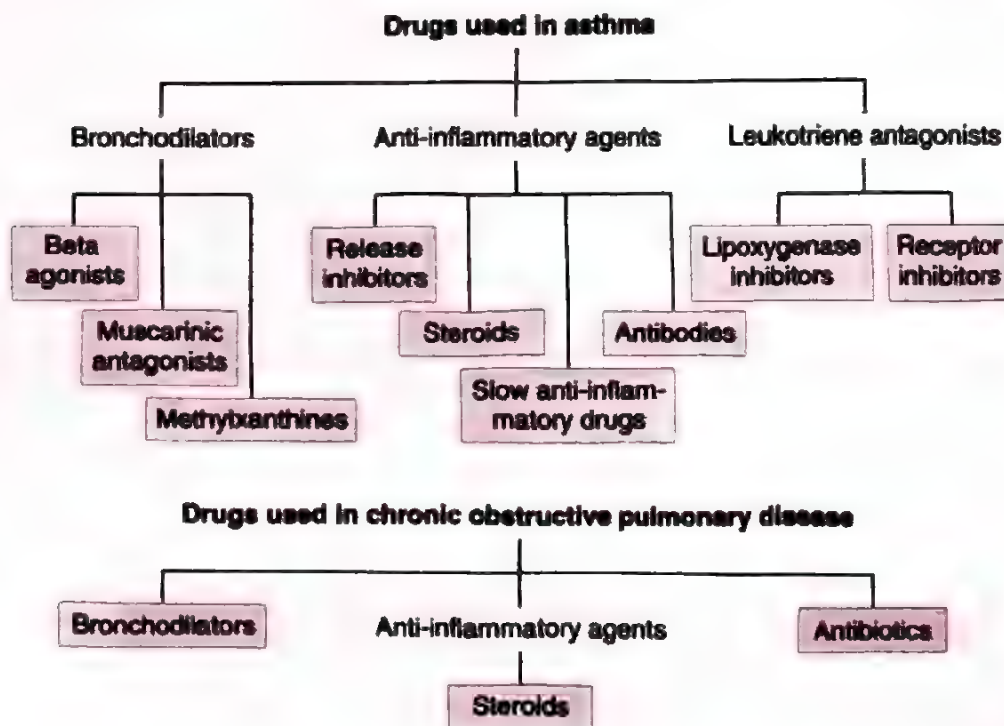
جدول خلاصه داروها: اکسید نیتریک، دهنده‌ها، و مهارکننده‌ها

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
اکسید نیتریک (NO)				
گاز اکسید نیتریک	گوانیل سیکلاز را فعال می‌کند، تولید cGMP را افزایش می‌دهد، باعث شل شدن عضله صاف می‌گردد	افزایش فشار خون ریوی	گاز استنشاقی به صورت مداوم تجویز می‌شود	مهم‌گلوپینمی، تبدیل به دی‌اکسید نیتروژن (ماده تحریک‌کننده ریه)
فعال‌کننده‌های نیتریک اکسید سنتاز (NOS)				
استیل‌کولین، هیستامین، سایرین	افزایش IP ₃ موجب افزایش Ca ²⁺ داخل سلولی شده، NOS را فعال می‌کند، که منجر به تبدیل آرژینین به سیتروکالین به علاوه NO می‌گردد	فصل ۷ و ۱۶ را ببینید		
دهنده‌های اکسید نیتریک				
نیتروگلیسرین، سایر نیترات‌ها، نیتروپروساید	در عضله صاف (نیترات‌ها) یا در خون (نیتروپروساید) آزاد می‌کنند؛ تولید cGMP را افزایش داده و باعث شل شدن عضله صاف می‌گردند	فصل ۱۱ و ۱۲ را ببینید		

cGMP، گوانوزین متوفسفات حلقوی.

داروهای مورد استفاده در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی

بیماری آسم با التهاب راههای هوایی و اسپاسم حمله‌ای و برگشت‌پذیر برونش و تنگی نفس شدید مشخص می‌شود. داروهایی که در درمان آسم مفید هستند، عبارتند از: داروهای گشادکننده برونش (شل‌کننده‌های عضله صاف) و داروهای ضدالتهاب. داروهای گشادکننده برونش عبارتند از: مقلدهای سمپاتیک (به ویژه آگونیستهای انتخابی β_2)، آنتاگونیستهای موسکارینی، متیل‌گزانتین‌ها، و مسدودکننده‌های گیرنده لکوترین. داروهای ضدالتهاب مورد استفاده در آسم عبارتند از: کورتیکواستروئیدها، تثبیت‌کننده‌های ماست سل، و آنتی‌بادی ضد IgE. آنتاگونیستهای لکوترین نقشی دوگانه دارند. بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD)، محدودیت جریان هوا با برگشت‌پذیری کمتر نسبت به آسم و سیر پیشرونده مشخص می‌شود. با این حال، بسیاری از داروهای مورد استفاده برای درمان آسم، برای این بیماری نیز استفاده می‌شوند.



سلول‌های دخیل در پاسخ ایمنی است (شکل ۱-۲۰). این میانجی‌ها لکوترین‌های LTC_4 و LTD_4 هستند. به علاوه، میانجی‌های کموتاکتیک (نظیر LTB_4) سلول‌های التهابی را به مجاری هوایی جذب می‌کنند. در نهایت، چندین سیتوکین

پاتوفیزیولوژی آسم

علت ناگهانی انقباض برونش در آسم آزادسازی میانجی‌های مختلف از ماست سل‌های حساس شده با IgE و سایر

واژه‌های کلیدی

واکنش‌دهی بیش از حد برونش‌ها (hyperreactivity)	افزایش پاتولوژیک پاسخ‌دهی انقباضی برونشها به آنتی‌ژنها و مواد محرک؛ در اثر التهاب برونش ایجاد می‌شود.
بیماری ناشی از IgE تخلیه گرانولهای ماست سل فسفودی استراز (PDE)	بیماری ناشی از پاسخ ایمنی بیش از حد یا نامناسب با واسطه آنتی‌بادی‌های IgE. مثال: آسم. اکزوسیتوز گرانول‌ها از ماست سل‌ها که با آزادسازی میانجی‌های التهاب و انقباض برونشها همراه است. خانواده‌ای از آنزیم‌ها که نوکلئوتیدهای حلقوی را به نوکلئوتید تجزیه می‌کنند برای مثال cAMP (فعال) به AMP (غیرفعال) تبدیل می‌شود؛ ایزوفرمل‌های مختلف وجود دارند که برخی cGMP را به GMP تجزیه می‌کنند.
تاکی فیلاکسی	از بین رفتن سریع پاسخ‌دهی به یک محرک (مانند دارو).

آنتی‌بادی‌های ضد IgE نیز برای درمان درازمدت امیدوارکننده به نظر می‌رسند. آنتاگونیست‌های لکوترین هم روی انقباض برونش و هم روی التهاب اثر دارند اما تنها به منظور پیشگیری به کار می‌روند. اکسیژن از راه بینی، درمان پایه برای برونکواسپاسم حاد به هر علتی است.

آگونیست‌های گیرنده بتا

الف) داروهای نمونه و فارماکوکینتیک

مهم‌ترین داروهای مقلد سمپاتیک برای رفع اسپاسم برونش در آسم، آگونیست‌های انتخابی β_2 هستند (فصل ۹ را ببینید). از مقلدهای غیرمستقیم سمپاتیک، زمانی اقدرین استفاده می‌شد ولی امروزه کاربرد آن به این منظور منسوخ شده است. تربوتالین، آلبوترول و متاپروترنول^۱، مهم‌ترین داروهای انتخابی کوتاه‌اثر در آمریکا هستند. سالمترول و اینداکاترول فورموتترول^۲ و ویلانترول^۳ آگونیست‌های انتخابی طولانی‌اثر β_2 هستند (LABA)، اما مصرف اینداکاترول و ویلانترول اکنون تنها برای درمان COPD تأیید شده است. اکثر قریب به اتفاق آگونیست‌های بتا بصورت استنشاقی تجویز می‌شوند (معمولاً از یک

و آنزیم آزاد می‌شوند که التهاب مزمن را ایجاد می‌کنند. التهاب مزمن موجب واکنش‌دهی بسیار شدید برونش‌ها به مواد استنشاقی مختلف، از جمله آنتی‌ژن‌ها، هیستامین، آگونیست‌های موسکارینی و محرک‌هایی نظیر SO₂ (دی‌اکسید سولفور) و هوای سرد می‌شود. این واکنش‌دهی تا حدودی تحت تأثیر رفلکس‌های واگ است. COPD با درجاتی از آسیب ساختاری دائمی راههای هوایی و پارانشیم مشخص می‌شود. تشدید علائم (ویز، تنگی نفس، سرفه) اغلب با عفونت راههای هوایی تحریک می‌شود (مانند آسم) اما در بیماران مسن‌تر رخ می‌دهد (معمولاً افرادی که طولانی‌مدت سیگار کشیده‌اند) و با برونکودیلاتورها، کمتر برگشت‌پذیر است.

راهبردهای درمان آسم

اسپاسم حاد برونش در آسم را باید به سرعت و به گونه‌ای کارآمد با گشادکننده‌های برونش درمان کرد. (داروهای رهاکننده) برای این منظور می‌توان از آگونیست‌های β_2 ، آنتاگونیست‌های موسکارینی، و تنوفیلین (و مشتقات آن) استفاده کرد. (داروهای کنترل‌کننده) برای پیشگیری درازمدت، باید فرایند التهاب در مجاری هوایی را کنترل کرد. مهم‌ترین داروهای ضدالتهاب در درمان آسم مزمن عبارتند از کورتیکواستروئیدها. آگونیست‌های طولانی‌اثر β_2 می‌توانند پاسخ به کورتیکواستروئیدها را بهبود بخشند.

۱- متاپروترنول را که یک آگونیست β_2 می‌باشد با متوپرولول که یک مسدودکننده β می‌باشد اشتباه نکنید.

2- formoterol

3- Vilanterol

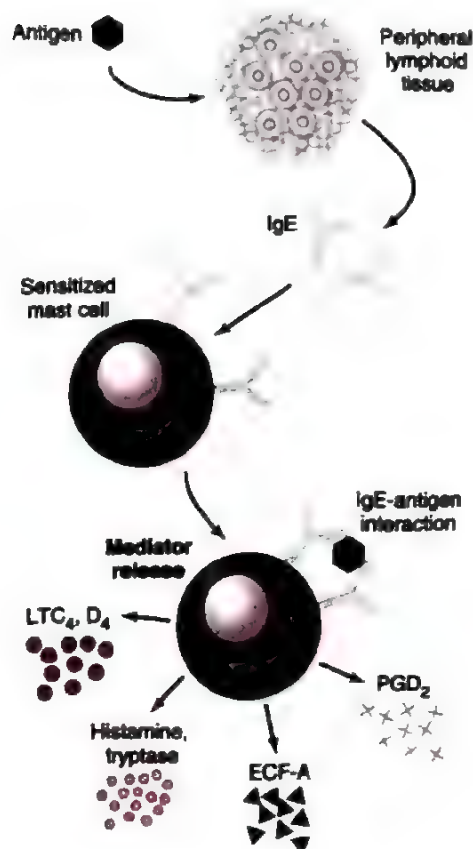
ب) مکانیسم و اثرات

آگونیست‌های گیرنده β آدرنرژیک آدنیلیل سیکلاز را (از طریق مسیر آدنیلیل سیکلاز پروتئین مزدوج شونده Gs با گیرنده آدرنرژیک β) تحریک می‌کنند و cAMP را در سلول‌های عضله صاف افزایش می‌دهند (شکل ۲-۲۰). افزایش cAMP باعث اتساع شدید برونش می‌شود.

پ) کاربردهای بالینی و عوارض

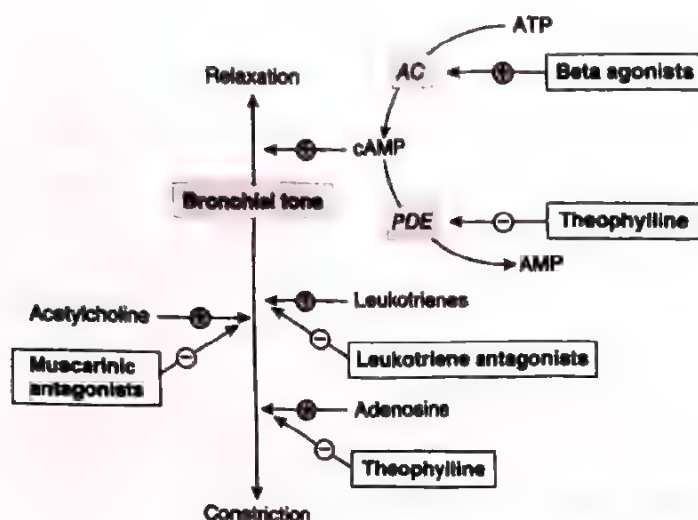
داروهای مقلد سمپاتیک درمان خط اول در آسم حاد می‌باشند. مقلدهای سمپاتیک کوتاه‌اثر (آلبوترول، متاپروترنول، تربوتالین) داروهای انتخابی برای حملات حاد اسپاسم برونش می‌باشند. اثرات آن‌ها ۴ ساعت یا کمتر دوام دارد و به عنوان درمان پیشگیری کننده مؤثر نیستند. داروهای طولانی‌اثر (سالمترول، فورموترول) باید برای پیشگیری به کار روند؛ مدت اثر آنها ۱۲ ساعت می‌باشد که برای این منظور مفید هستند. از این داروها نباید در حملات حاد استفاده کرد چون شروع اثر آنها بسیار آهسته است. به علاوه، در صورتی که از این داروها به تنهایی استفاده شود مرگ و میر آسم را بالا می‌برند در حالی که ترکیب اینها با کورتیکواستروئیدها کنترل را بهبود می‌بخشد. در اکثر قریب به اتفاق بیماران، داروهای آگونیست کوتاه‌اثر بتا، مؤثرترین گشادکننده‌های برونش در دسترس می‌باشند و در آسم حاد نجات‌بخش جان بیماران هستند. این داروها در بسیاری از بیماران مبتلا به COPD نیز مفید هستند، هرچند احتمال بروز عوارض جانبی بیشتر است.

لرزش (ترمور) عضله اسکلتی یکی از عوارض شایع تحریک β_2 است. گزینشی عمل کردن این داروها بر روی گیرنده β_2 ، نسبی است. در دوزهای بالینی بالا، این داروها اثرات β_1 قابل توجهی دارند. حتی در پی تجویز از راه استنشاقی، تا حدودی تأثیر بر قلب (تاکیکاردی) شایع است. سایر عوارض جانبی نادر هستند، اگر این داروها بیش از حد مصرف شوند، ممکن است آریتمی و ترمور رخ دهد. عدم پاسخ‌دهی به درمان (تاکی فیلاکسی، تحمل) یک عارضه ناخواسته مصرف بیش از حد داروهای کوتاه‌اثر مقلد سمپاتیک است. اغلب افراد مبتلا به COPD همزمان به بیماری قلبی نیز مبتلا هستند و ممکن است حتی با دوز نرمال این داروها به آریتمی دچار شوند.



شکل ۱-۲۰. مدل ایمونولوژیک برای بیماری‌زایی آسم. تماس با آنتی‌ژن به ساخت IgE منجر می‌شود که پس از اتصال به ماست‌سل‌ها و سایر سلول‌های التهابی، آن‌ها را حساس می‌کند. هرگاه چنین سلول‌های حساس شده‌ای مجدداً با آنتی‌ژن تماس یابند، میانجی‌های مختلفی آزاد می‌شوند که می‌توانند علایم انقباض زودرس برونش را در بیماران آسمی ایجاد کنند. LTC₄, D₄، لکوترین‌های C₄ و D₄، ECF-A، عامل کموتاکسی اتوزینوفیل A؛ PGD₂ پروستاگلاندین D₂.

محفظه تحت فشار به نام افشانه و گاهی توسط نبولایزر). راه استنشاقی، دوز سیستمیک (و عوارض جانبی) را کاهش می‌دهد و در عین حال، یک دوز مؤثر را بصورت موضعی به عضلات صاف مجاری هوایی می‌رساند. مدت اثر داروهای قدیمی ۶ ساعت (یا کمتر) است؛ سالمترول و اینداکاترول و فورموترول و ویلاترول ۱۲ تا ۲۴ ساعت اثر می‌کنند.



شکل ۲-۲۰. مکانیسم‌های احتمالی آگونیست‌های بتا، آنتاگونیست‌های موسکارینی، تتوفیلین، و آنتاگونیست‌های لکوترین در تغییر تون برونش در آسم. AC، آدنیلیل سیکلاز؛ PDE، فسفودی‌استراز.

آنزیم‌های P450 متابولیزه کننده دارو در کبد حذف می‌شود. پاکسازی آن به چند عامل بستگی دارد، از جمله سن (بیشترین پاکسازی در نوجوانان)، مصرف سیگار (در افراد سیگاری بیشتر است)، و مصرف هم‌زمان سایر داروها که باعث مهار یا القای آنزیم‌های کبدی می‌شوند.

ب) مکانیسم اثر و اثرات

متیل‌گزانتین‌ها فسفودی‌استراز (PDE) را مهار می‌کنند؛ این آنزیم cAMP را به AMP تبدیل می‌کند و لذا این داروها، سطح cAMP را افزایش می‌دهند (شکل ۲-۲۰). با این حال، این تأثیر ضد PDE به غلظت زیاد دارو نیاز دارد. چندین ایزوفورم PDE شناسایی شده‌اند؛ PDE3 به نظر می‌رسد که شکل اصلی مسئول در اتساع برونش ناشی از متیل‌گزانتین باشد در حالیکه PDE4 ممکن است مسئول مهار سلول‌های التهابی باشد. متیل‌گزانتین‌ها گیرنده‌های آدنوزین را در CNS و سایر مناطق نیز مهار می‌کنند، اما رابطه بین این تأثیر و اتساع برونش به روشنی ثابت نشده است. ممکن است یک مکانیسم سوم ناشناخته، در اتساع برونش به وسیله این داروها دخیل باشد.

حفظ مهارت: مقلدهای سمپاتیک در آسم

(فصل ۹ را ببینید)

کشارکننده‌های برونش مقلد سمپاتیک، داروهای انتقالی برای آسم هار هستند. برخی بیماران از آنتاگونیست‌های موسکارینی سود می‌برند. خصوصیات مقلدهای سمپاتیک و آنتی‌موسکارین‌ها را نسبت به اهداف درمانی در آسم مقایسه کنید. تحت چه شرایطی ممکن است یک داروی آنتی‌موسکارینی ارجح باشد. پاسخ را در انتهای فصل ببینید.

متیل‌گزانتین‌ها

الف) داروی نمونه و فارماکوکینتیک

متیل‌گزانتین‌ها مشتقات پورین هستند. سه متیل‌گزانتین اصلی در گیاهان یافت می‌شوند که تأثیر محرک سه نوشیدنی رایج را ایجاد می‌کنند: کافئین (در قهوه)، تتوفیلین (در چای) و تتوبرومین (در کاکائو). تتوفیلین تنها عضو این گروه است که در درمان آسم اهمیت دارد. این دارو و چند مشابه آن از راه خوراکی تجویز می‌شوند که بصورت باز^۱ و نمک‌های مختلف در دسترس می‌باشند. تتوفیلین به اشکال آهسته‌رهش و تندرهمش تولید می‌شود. تتوفیلین به وسیله

درمان آسم به کار می‌رفتند اما با یک داروی آنتی‌موسکارینی دارای آمین چهارم به نام **ایپراتروپیوم**^۲ که بصورت افشانه (آئروسول) به کار می‌رود جایگزین شده‌اند (فصل ۸). این دارو از طریق ذرات ریز استنشاقی تحت فشار، به مجاری هوایی می‌رسد و تأثیر سیستمیک ناچیزی دارد. **تیوتروپیوم**^۳ و **aclidinium** داروی مشابه با مدت اثر بیشتر است که برای COPD تأیید شده‌اند.

ب) مکانیسم اثر و اثرات

ایپراتروپیوم و تیوتروپیوم پس از تجویز از راه ذرات ریز استنشاقی، باعث مهار رقابتی گیرنده‌های موسکارینی در مجاری هوایی می‌شوند و به گونه مؤثری از انقباض برونش به وسیله اعصاب واگ پیشگیری می‌کنند. اگر این داروها از راه سیستمیک تجویز شوند (که چنین مجوزی وجود ندارد)، تأثیر آن از سایر مهارکننده‌های موسکارینی کوتاه‌اثر قابل افتراق نیست.

آنتاگونیست‌های موسکارینی در برخی از بیماران آسمی (بویژه اطفال) و در بسیاری از افراد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، انقباض برونش را برطرف می‌کنند. این داروها بر جنبه التهابی آسم، تأثیری ندارند.

ب) کاربردهای بالینی و عوارض

این داروها در $\frac{1}{4}$ تا $\frac{2}{4}$ از بیماران آسمی مفید هستند؛ آگونیست‌های β_2 تقریباً در همه بیماران مؤثرند. بنابراین در اسپاسم حاد برونش، معمولاً آگونیست‌های بتا ترجیح داده می‌شوند. با این حال، در بیماری انسدادی مزمن ریه (که اغلب با حملات حاد اسپاسم برونش همراه است)، داروهای آنتی‌موسکارینی ممکن است مؤثرتر و کم‌عارضه‌تر از آگونیست‌های بتا باشند.

از آنجا که این داروها مستقیماً به مجاری هوایی می‌رسند و به میزان ناچیزی جذب می‌شوند، عوارض سیستمیک آنها اندک است. اگر دوز بالای این داروها تجویز شود، عوارض خفیف شبه‌آتروپین (فصل ۸) ممکن است رخ دهد. برخلاف آگونیست‌های β_2 ، آنتاگونیست‌های موسکارینی موجب لرزش یا آریتمی نمی‌شوند.

در آسم، اتساع برونش مهم‌ترین تأثیر درمانی تثوفیلین است. افزایش قدرت انقباض دیافراگم در برخی بیماران مشاهده شده است که بویژه در بیماران مبتلا به COPD مفید است. سایر اثرات دوزهای درمانی عبارتند از: تحریک CNS، تحریک قلب، اتساع عروق، افزایش مختصر فشارخون (احتمالاً به دلیل آزادسازی نوراپی نفرین از اعصاب آدرنژیک)، دیورز و افزایش حرکات گوارشی.

پ) کاربردهای بالینی و عوارض

مهم‌ترین مورد استفاده متیل گزانتین‌ها در آسم و COPD است. تثوفیلین آهسته‌رهش (برای کنترل آسم شبانه)، رایج‌ترین متیل‌گزانتین مورد استفاده است. **آمینوفیلین** یک نمک تثوفیلین است که هر از گاهی تجویز می‌شود. **روفلومیلاست** (Roflumilast) یک مهارکننده‌ی انتخابی تر PDE4، خوراکی و غیر پورینی است که برای استفاده در COPD تأیید شده است. یک مشتق متیل گزانتین دیگر، **پنتوکسی‌فیلین**، برای درمان لنگش متناوب^۱ ساخته شد که مکانیسم اثر آن، کاهش چسبندگی (ویسکوزیته) خون است. مسلماً کل میزان مصرف متیل گزانتین‌ها در چای، قهوه و کاکائو، بسیار بیشتر از مصرف دارویی این مواد می‌باشد. ۲ فنجان قهوه تلخ (Strong)، محتوای دارویی متیل‌گزانتین کافی برای ایجاد اتساع برونش قابل اندازه‌گیری دارد.

عوارض جانبی شایع متیل‌گزانتین‌ها عبارتند از: ناراحتی گوارشی، لرزش و بی‌خوابی. تهوع و استفراغ شدید، افت فشارخون، آریتمی قلبی و تشنج ممکن است در اثر مصرف بیش از حد رخ دهد. مصرف بیش از حد بسیار شدید (مثلاً در اقدام به خودکشی) بالقوه کشنده است که علت آن، آریتمی و تشنج است. مسدودکننده‌های بتا می‌توانند اثرات قلبی - عروقی شدید مسمومیت با تثوفیلین را خنثی کنند.

آنتاگونیست‌های موسکارینی

الف) داروی نمونه و فارماکوکینتیک

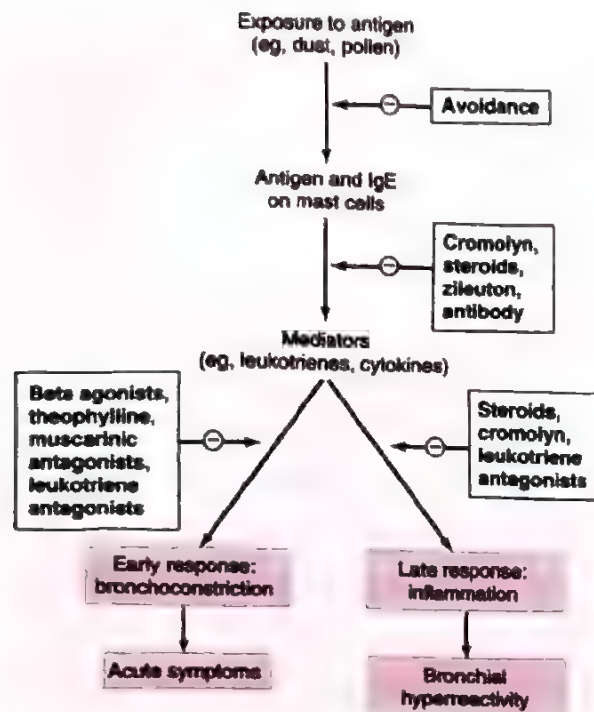
آتروپین و سایر آلکالوئیدهای طبیعی بلادونا سال‌ها برای

1- intermittent claudication

2- ipratropium

3- tiotropium

کورتیکواستروئیدها



شکل ۳-۲۰. خلاصه‌ای از راهبردهای درمان آسم.

اطفال) مبتلا به آسم متوسط که به آگونیست‌های استنشاقی بتا پاسخ کامل نمی‌دهند، مناسب در نظر گرفته می‌شود. باور بر این است که تجویز گلوکوکورتیکوئیدها در مراحل اولیه بیماری می‌تواند از تغییرات التهابی پیشرونده و شدید - که مشخصه آسم مزمن است - پیشگیری کند. این یک تغییر رویکرد نسبت به گذشته است که استروئیدها را فقط در آسم مقاوم و شدید تجویز می‌کردند. در چنین بیماران مبتلا به آسم شدید، بیمار معمولاً بستری و با تجویز پردنیزون سیستمیک روزانه پایدار می‌شود و سپس درمان به روش استنشاقی یا خوراکی یک روز در میان، قبل از ترخیص تبدیل می‌شود. در آسم پایدار، استروئید تزریقی جان بیمار را نجات می‌دهد و سریع‌تر از آسم متداول اثر می‌کند. بنظر می‌رسد بیماران مبتلا به COPD نسبت به اثرات مفید استروئیدها مقاومتر باشند. مکانیسم اثر آن در این بیماران به طور کامل

الف) داروی نمونه و فارماکوکینتیک

تمام کورتیکواستروئیدها تأثیر بالقوه مفیدی در آسم شدید دارند (فصل ۳۹). با این حال، بدلیل عوارض جانبی، تجویز سیستمیک آنها (از راه خوراکی) برای مدت طولانی فقط در موارد شکست سایر درمان‌ها توصیه می‌شود (معمولاً پردنیزون). در مقابل، تجویز موضعی ذرات استنشاقی کورتیکواستروئیدهای فعال روی سطوح مخاطی مجاری هوایی (مانند بکلومتازون، بودزونید^۱، دکزامتازون، فلونیزولید^۲، فلوتیکازون^۳، مومتازون^۴)، نسبتاً ایمن است: کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در اکثر بیماران مبتلا به آسم متوسط تا شدید، به عنوان خط اول درمان به کار می‌روند. کورتیکواستروئیدهای مهم که برای درمان داخل وریدی آسم پایدار^۵ به کار می‌روند عبارتند از: پردنیزولون (متابولیت فعال پردنیزون) و هیدروکورتیزون.

ب) مکانیسم اثر و اثرات

کورتیکواستروئیدها ساخت اسید آراشیدونیک به وسیله فسفولیپاز A₂ را کاهش می‌دهند و بیان COX-2 (نوع قابل القاء سیکلواکسیژناز) را مهار می‌کنند (فصل ۱۸) غلظت پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها کاهش داده می‌شوند. هم‌چنین مطرح شده است که کورتیکواستروئیدها پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا در مجاری هوایی را افزایش می‌دهند (احتمالاً مکانیسم‌های دیگری هم برای اثر این داروها وجود دارد). گلوکوکورتیکوئیدها با اتصال به گیرنده‌های داخل سلولی و فعال کردن اجزاء پاسخ‌دهی به گلوکوکورتیکوئیدها (GREها) در هسته، باعث ساخت موادی می‌شوند که از بروز کامل التهاب و آلرژی پیشگیری می‌کنند. برای جزئیات بیشتر به فصل ۳۹ مراجعه کنید. به نظر می‌رسد کاهش فعالیت فسفولیپاز A₂ نقش بسیار مهمی در آسم ایفا می‌کند، زیرا لکوترین‌هایی که از ساخت ایکوزانوئید به دست می‌آیند، هم منقبض‌کننده بسیار قوی برونش‌ها هستند و هم در پاسخ التهابی دیررس شرکت می‌کنند (شکل ۳-۲۰).

پ) کاربردهای بالینی و عوارض

امروزه گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی در اکثر افراد (حتی

- | | |
|-----------------------|----------------|
| 1- budesonide | 2- flunisolide |
| 3- fluticasone | 4- mometasone |
| 5- status asthmaticus | |

شناخته نشده است (برای مصارف دیگر به فصل ۳۹ مراجعه کنید).

تجویز مکرر گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی می‌تواند غده فوق‌کلیه را به میزان بسیار اندک سرکوب کند، ولی این عارضه به ندرت اهمیت بالینی دارد. به طور شایع‌تر، تغییر در فلور حلق و دهان موجب تغییر در فلور اوروفارنکس و منجر به کاندیدیاز می‌شود. اگر درمان خوراکی لازم باشد، با تجویز یک روز در میان استروئید می‌توان سرکوب غده فوق‌کلیه را کاهش داد (یعنی به جای آن‌که دارو را هر روز با دوز کم تجویز کنیم، یک روز در میان با دوز قدری بالاتر می‌دهیم). احتمال بروز عوارض سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها که در فصل ۳۹ به آن اشاره شده، در پی درمان سیستمیک به مدت بیش از ۲ هفته (مثلاً در آسم مقاوم و شدید) بسیار محتمل‌تر است. مصرف منظم استروئیدهای استنشاقی باعث کندی رشد خفیف در اطفال می‌شود، ولی این اطفال نهایتاً به قد مورد پیش‌بینی در بزرگسالی می‌رسند.

آنتاگونیست‌های لکوترین‌ها

این داروها با تولید یا عملکرد لکوترین‌ها تداخل می‌کنند (فصل ۱۸ را نیز ببینید). اگرچه ارزش این داروها ثابت شده است، اما کارایی آنها در آسم شدید به اندازه کورتیکواستروئیدها نمی‌باشد.

الف) مسدودکننده‌های گیرنده لکوترین

زافیرلوکاست^۱ و مونته‌لوکاست^۲ آنتاگونیست‌های گیرنده LTD₄، گیرنده لکوترین هستند (جدول ۱-۱۸). آنها گیرنده LTE₄ را نیز مهار می‌کنند. این داروها از راه خوراکی تجویز می‌شوند و در پیشگیری از حملات اسپاسم برونش ناشی از ورزش، آنتی‌ژن و آسپیرین مؤثرند. این داروها در حملات حاد آسم توصیه نمی‌شوند. عوارض جانبی آنها اندک است، ولی موارد نادری از سندرم چرج - اشتراوس^۳ (آنژییت گرانولوماتوی آلرژیک) گزارش شده است که ارتباط آن با این داروها اثبات نشده است.

ب) مهارکننده لیپواکسیژناز

زیلئوتون^۴ یک داروی خوراکی است که بصورت انتخابی ۵-

لیپواکسیژناز را مهار می‌کند. ۵- لیپواکسیژناز یک آنزیم کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به لکوترین‌ها است. این دارو در پیشگیری از اسپاسم برونش ناشی از ورزش و آنتی‌ژن‌ها مؤثر است. از زیلئوتون می‌توان در "آلرژی آسپیرین" نیز استفاده کرد. علت این نوع اسپاسم برونش که در پی مصرف آسپیرین رخ می‌دهد، انحراف کل تولید ایکوزانوئیدها به طرف لکوترین‌ها، بعد از انسداد مسیر سیکلواکسیژناز می‌باشد (فصل ۱۸). عارضه جانبی زیلئوتون در برخی بیماران، افزایش گهگاهی آنزیم‌های کبدی می‌باشد و لذا کمتر از مسدودکننده‌های گیرنده لکوترین تجویز می‌شود.

کرومولین و ندوکرومیل

الف) داروی نمونه و فارماکوکینتیک

کرومولین (دی‌سدیم کرومोगلیکات) و ندوکرومیل مواد شیمیایی هستند که به صورتی غیرعادی نامحلول بوده و لذا حتی دوز بالای خوراکی یا ذرات استنشاقی آنها، سطح خونی ناچیزی ایجاد می‌کنند. این داروها از راه افشانه برای درمان آسم تجویز می‌شوند و اکنون در ایالات متحده بندرت مورد استفاده قرار می‌گیرند. کرومولین سردسته این گروه است.

ب) مکانیسم اثر و اثرات

مکانیسم اثر این داروها به طور کامل شناخته نشده، ولی به نظر می‌رسد کاهش آزادسازی میانجی‌ها (مانند لکوترین‌ها و هیستامین) از ماست‌سل‌ها باشد. این داروها باعث اتساع برونش نمی‌شوند، ولی می‌توانند از انقباض برونش ناشی از تماس با آنتی‌ژن آلرژی‌زا پیشگیری کنند. کرومولین و ندوکرومیل از هر دو پاسخ زودرس و دیررس ناشی از تماس با آلرژن پیشگیری می‌کنند (شکل ۳-۲۰).

با توجه به این‌که کرومولین و ندوکرومیل از محل تجویز جذب نمی‌شوند، فقط اثرات موضعی دارند. کرومولین خوراکی تا حدی از آلرژی غذایی پیشگیری می‌کند. اثرات مشابه بافتی در پی استفاده موضعی در ملتحمه و حلق بینی در موارد واکنش‌های آلرژیک با واسطه IgE مشاهده شده است.

1- zafirlukast
3- Churg-Strauss

2- monelukast
4- zileuton

پ) کاربردهای بالینی و عوارض

مهم‌ترین کاربرد کرومولین و نودوکرومیل در آسم (بویژه در اطفال) است. اشکال داخل بینی و قطره چشمی کرومولین برای تب یونجه و شکل خوراکی آن برای آلرژی غذایی در دسترس است. این داروها در پی تجویز از طریق افشانه ممکن است باعث سرفه و تحریک مجاری هوایی شوند. موارد نادر آلرژی دارویی گزارش شده است.

آنتی‌بادی ضد IgE

اومالیزوماب^۱ یک آنتی‌بادی تک‌دومانی ضد IgE انسان است که از موش به دست می‌آید. این آنتی‌بادی به IgE موجود بر روی ماست سل‌های حساس شده متصل می‌شود و از فعال شدن آنها در اثر القاکننده‌های آسم و متعاقباً آزادسازی میانجی‌های التهاب پیشگیری می‌کند. این دارو در سال ۲۰۰۳ برای پیشگیری از حملات آسم مجوز گرفت و گزارشات اولیه مثبت بوده‌اند. این دارو بسیار گران است و باید به شکل تزریقی مورد استفاده قرار گیرد.

سوالات

- داروهای تتوفیلین، نیتروگلیسرین، ایزوپروترنول و هیستامین، در کدام اثر مشترک هستند؟
الف) تحریک مستقیم قدرت انقباضی قلب
ب) تائیکاردی
ج) اتساع برونش
د) افت فشارخون وضعیتی
ه) سردرد ضربان‌دار
- یک زن ۲۳ ساله از آلبوترول استنشاقی برای حملات مکرر آسم استفاده می‌کند و از علایمی شاکی است که به آلبوترول نسبت می‌دهد. کدام یک از موارد زیر، از اثرات آلبوترول نیست؟
الف) تأثیر دیورتیک
ب) تأثیر اینوتروپیک مثبت
ج) لرزش عضله اسکلتی
د) شل شدن عضله صاف
ه) تائیکاردی

- یک کودک ۱۰ ساله مبتلا به آسم شدید، پنج بار در فاصله ۷ تا ۹ سالگی بستری شده است. او در حال حاضر تحت درمان سرپایی است و حملات حاد بیماری بسیار کاهش یافته است. احتمال بروز عوارض جانبی در پی مصرف روزانه کدام یک از داروهای زیر برای مدت طولانی در آسم شدید بیشتر است؟
الف) آلبوترول از طریق افشانه
ب) بکلومتازون از طریق افشانه
ج) ایپراتروپیوم استنشاقی
د) پردنیزون خوراکی
ه) تتوفیلین طولانی‌اثر خوراکی

۴-۵: یک بیمار ۱۶ ساله در بخش اورژانس اکسیژن از راه بینی دریافت می‌کند. ضربان قلب ۱۲۵ بار در دقیقه، تعداد تنفس ۴۰ بار در دقیقه، و حداکثر جریان بازدمی (PEF) کمتر از ۵۰٪ میزان مورد انتظار است. خس‌خس و رال بدون کوشی پزشکی قابل سمع است.

۴. کدام یک از داروهای زیر اثر مستقیم گشادکنندگی برونش ندارد؟

- الف) اپی نفرین
- ب) تربوتالین
- ج) پردنیزون
- د) تتوفیلین
- ه) ایپراتروپیوم

۵. پس از درمان موفق حمله حاد، بیمار جهت درمان بعدی آسم به کلینیک بیماران سرپایی ارجاع شده است. کدام یک از رژیم‌های درمانی زیر یک راهبرد تأیید شده برای پیشگیری از آسم نمی‌باشد؟

- الف) اجتناب از تماس با آنتی‌ژن
- ب) انسداد گیرنده‌های هیستامین
- ج) انسداد گیرنده‌های لکوترین
- د) مهار آنتی‌بادی IgE
- ه) مهار فسفولیپاز A₂

۶. آقای گرین ۶۰ ساله که قبلاً سیگاری بوده، اکنون به

COPD و بیماری قلبی همراه با حملات مکرر اسپاسم برونش دچار شده است. کدام یک از داروهای زیر یک متسع‌کننده برونش مؤثر در COPD است و کمترین خطر آریتمی قلبی را دارد؟

الف) آمینوفیلین

ب) کرومولین

ج) ایپی نفرین

د) ایپراتروپیوم

ه) متاپروترنول

و) متوپرولول

ز) پردنیزون

ح) سالمترول

ط) زافیرلوکاست

ی) زیلیوتون

۷. یک مرد ۲۲ ساله به علت گذراندن یک حمله تشنج که ناشی از بیش مصرف دارویی بوده که برایش تجویز شده بود به بخش اورژانس آورده شده است. دوستانش ذکر می‌کنند که او یک داروی خوراکی مصرف می‌کرده و گهگاه پس از مصرف داروی مذکور دچار بی‌خوابی می‌شده است. کدام یک از داروهای زیر یک متسع‌کننده مستقیم برونش می‌باشد که اغلب به شکل خوراکی در آسم مورد استفاده قرار می‌گیرد و قادر به ایجاد بی‌خوابی و تشنج می‌باشد؟

الف) کرومولین

ب) ایپی نفرین

ج) ایپراتروپیوم

د) متاپروترنول

ه) متوپرولول

و) پردنیزون

ز) سالمترول

ح) تتوفیلین

ط) زیلیوتون

۸. کدام یک از داروهای زیر در پی تجویز از راه تزریقی، جان بیمار مبتلا به آسم پایدار را نجات می‌دهد و حداقل بخشی از اثرات آن، ناشی از مهار فسفولیپاز A₂ است؟

الف) آمینوفیلین

ب) کرومولین

ج) ایپی نفرین

د) ایپراتروپیوم

ه) متاپروترنول

و) متوپرولول

ز) پردنیزون

ح) سالمترول

ط) زافیرلوکاست

ی) زیلیوتون

۹. کدام یک از داروهای زیر شروع اثر آهسته ولی طول مدت اثر طولانی دارد و همیشه در ترکیب با یک کورتیکواستروئید به صورت استنشاقی مصرف می‌شود؟

الف) آمینوفیلین

ب) کرومولین

ج) ایپی نفرین

د) ایپراتروپیوم

ه) متاپروترنول

و) متوپرولول

ز) پردنیزون / پردنیزولون

ح) سالمترول

ط) زافیرلوکاست

ی) زیلیوتون

۱۰. داروهای خوراکی برای درمان آسم کودکان محبوبیت دارند زیرا استفاده از افشانه برای کودکان کم‌سن، دشوار است. کدامیک از داروهای زیر یک مهارکننده خوراکی گیرنده‌های لکوترین می‌باشد؟

الف) آلبوترول

ب) آمینوفیلین

ج) ایپراتروپیوم

د) مونته لوکاست

ه) زیلیوتون

پاسخ‌ها

۱. سردرد و افت فشارخون وضعیتی از عوارض معمول تتوفیلین نیستند. نیتروگلیسرین باعث تحریک مستقیم قلب نمی‌شود اما رفلکس سمپاتیک جبرانی را برمی‌انگیزد. هیستامین باعث گشادی برونش نمی‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۲. آلبوترول یک آگونیست انتخابی گیرنده β_2 است، ولی

لکوترین‌ها را کاهش می‌دهند (فصل ۱۸). پاسخ گزینه "ز" است.

۹. سالمترول یک آگونیست انتخابی β_2 می‌باشد که شروع اثر آهسته و مدت اثر طولانی دارد. اگر به تنهایی استفاده شود مرگ و میر ناشی از آسم را افزایش می‌دهد ولی در ترکیب با کاربرد پروپیلوکاتیک کورتیکواستروئیدهای استنشاقی کنترل آسم را بهبود می‌بخشد. پاسخ گزینه "ح" می‌باشد.

۱۰. زیلیوتون یک مهارکننده آنزیم لیپوآکسیژناز است که در ساخت لکوترین‌ها نقش دارد. مونته‌لوکاست و زافییر لوکاست، آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین‌ها هستند. پاسخ گزینه "د" است.

پاسخ حفظ مهارت: مقلدهای سمپاتیک در مقابل ضد موسکارین‌ها در آسم (فصل ۸ و ۹ را ببینید)

مقلدهای سمپاتیک با اثر مستقیم معمولاً شروع اثر سریع و کوتاه دارند (مانند اپی‌نفرین، آلبوترول، استنها، سالمترول، فورمترول، اینداکاترول، ویلانترول). آنها بسیار اثربخش‌اند و به صورت فعالی برونشیول‌ها را شل می‌کنند. داروهای ضد موسکارینی تا حدودی شروع اثر آهسته‌تر دارند و بنابراین بیشتر به عنوان درمان کنترل‌کننده در COPD استفاده می‌شوند تا درمان برطرف‌کننده علائم (reliever) در آسم. در همه بیماران آسمی غروبی رفלקس واک به برونش به عنوان شریک اسپاسم برونش، نمی‌باشد و اینها به خوبی به داروهای ضد موسکارین پاسخ نمی‌دهند. از سوی دیگر، یک بیماری با بیماری شدید قلبی ممکن است به اثرات آریتمی‌زایی آگونیست‌های بتا بسیار حساس باشد و بنابراین این داروها را تحمل نکنند در حالیکه داروهای ضد موسکارینی به ندرت سبب آریتمی می‌شوند.

دوزهای متوسط یا زیاد آن باعث القای اثرات β_1 قلبی و اثرات روی عضله صاف و مختط با واسطه β_2 می‌گردد. آلبوترول باعث دیورز نمی‌گردد. پاسخ گزینه "الف" است.

۳. کورتیکواستروئید سیستمیک مزمن عوارض و سمیت‌های مهمی دارند (فصل ۳۹ را ببینید). اگر نیاز به کورتیکواستروئید خوراکی است، درمان یک روز در میان ترجیح داده می‌شود، زیرا رشد طبیعی اطفال را به میزان کمتری مختل می‌سازد. پاسخ گزینه "د" است.

۴. اگرچه کورتیکواستروئیدها در درمان آسم مزمن شدید و آسم پایدار فوق‌العاده اهمیت دارند اما اثر مستقیم گشادکننده برونش ندارند. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. هیستامین نقش مهمی در آسم ایفا نمی‌کند و حتی دوز بالای داروهای آنتی‌هیستامین بی‌ارزش یا کم‌ارزش است. سودمندی اجتناب از قرارگرفتن در معرض آنتی‌ژن به روشنی اثبات شده است. مسدود ساختن گیرنده‌های لکوترین توسط مونته‌لوکاست، مهار فسفولیپاز توسط کورتیکواستروئیدها، و مهار آزاد شدن میانجی‌های التهاب توسط آنتی‌بادی ضد IgE نیز مفید هستند. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. ایپراتروپیوم یا یک داروی ضد موسکارینی مشابه گشادکننده برونش است که در افراد مبتلا به COPD باعث آریتمی نمی‌شود و مفید است. پاسخ گزینه "د" است.

۷. تتوفیلین یک داروی گشادکننده برونش است که از راه خوراکی تجویز می‌شود. این دارو در دوزهای درمانی باعث بی‌خوابی و در مصرف بیش از حد باعث تشنج می‌گردد. پاسخ گزینه "ح" است.

۸. کورتیکواستروئیدهای تزریقی (مانند پردنیزولون که متابولیت فعال پردنیزون است) جان بیمار مبتلا به آسم پایدار را نجات می‌دهند. این داروها احتمالاً تولید

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- شیوه‌های درمان دارویی آسم و COPD را توضیح دهید.
 - گروه‌های اصلی داروهای به کار رفته در درمان آسم و COPD را نام ببرید.
 - مکانیسم‌های اثر این گروه‌های دارویی را شرح دهید.
 - عوارض اصلی سر دسته داروهای مورد استفاده در بیماری مجاری هوایی را ذکر کنید.

جدول خلاصه دارویی: کشادکننده‌های برونش و سایر داروهای مورد مصرف در آسم

ریزگروه	ساز و کار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
آگونیست‌های کوتاه‌اثر بتا				
آلبرترول	آگونیست انتخابی β_2 اتساع برونش	داروی انتخابی برای رفع حمله حاد آسم (برای پیشگیری به کار نمی‌رود)	استنشاقی (افشانه) مدت اثر: ۲ تا ۴ ساعت	لرزش، تاکیکاردی
متاپروترنول، تربوتالین: شبیه آلبرترول. تربوتالین به شکل خوراکی و تزریقی نیز قابل دسترسی است.				
آگونیست‌های طولانی‌اثر β				
سالمترو، فورموترو، اینداکاترول، ویلاترول	آگونیست انتخابی β_2 اتساع برونش؛ تقویت اثر کورتیکواستروئیدها	پیشگیری از آسم (برای درمان حمله حاد به کار نمی‌رود)؛ اینداکاترول و ویلاترول برای COPD	استنشاقی (افشانه) مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	لرزش، تاکیکاردی، حوادث قلبی-عروقی
مقلدهای غیرانتخابی سمپاتیک				
اپی نفرین، ایزوپروترنول	فعال‌سازی غیرانتخابی گیرنده‌های β اپی نفرین آگونیست α نیز می‌باشد	آسم (منسوخ شده است)	استنشاقی (افشانه، نبولایزر) مدت اثر: ۱ تا ۲ ساعت	اثرات بیش از حد مقلد سمپاتیک (فصل ۹)
مقلدهای سمپاتیک با اثر غیرمستقیم				
افدرین	نوراپی نفرین آزاد می‌کند؛ باعث اثرات غیرانتخابی سمپاتیک می‌شود	آسم (منسوخ شده است)	خوراکی مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت	بی‌خوابی، لرزش، بی‌اشتهایی، آریتمی

جدول خلاصه دارویی: گشادکننده‌های برونش و سایر داروهای مورد مصرف در آسم (ادامه)

دربرگرفته	ساز و کار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
متیل‌گزان‌تین‌ها				
توفیلین	مهار فسفودی‌استراز، آنتاگونیست گیرنده آدنوزین؛ سایر اثرات به خوبی شناخته شده نیستند	آسم، به ویژه در پیشگیری از حملات شبانه	خوراکی، آهسته‌رهش مدت اثر: ۱۲ ساعت	بی‌خواهی، لرزش، بی‌اشتهایی، تشنج، آرتمی
Roflumilast: یک مولکول غیرپورینی با اثرات مشابه توفیلین اما برای PDE4 انتخابی تر است. برای COPD تأیید شده است. کافئین: مشابه توفیلین با اثرات بیشتر روی CNS تئوپرومین: مشابه توفیلین با اثرات بیشتر قلبی برای آسم یا COPD استفاده نمی‌شود.				
داروهای آنتی‌موسکارینی				
ایپراتروپیوم، تیوترپیوم، aclidinium	آنتاگونیست فارماکولوژیک رقابتی گیرنده‌های موسکارینی	گشادکننده برونش در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)	استشاقی (افشانه) مدت اثر: چند ساعت	خشکی دهان، سرفه
مکانیسم نامشخص، تثبیت‌کننده احتمالاً ماست سل				
کرومولین، ندوکرومیل	رهاشدن میانجی‌های التهابی و منقبض‌کننده برونش از ماست سل‌های حساس شده را کاهش می‌دهد	به ندرت برای پیشگیری از آسم استفاده می‌شوند؛ از کرومولین برای آلرژی‌های چشمی، بینی - حلقی، و گوارشی نیز استفاده می‌شود	افشانه استشاقی برای آسم؛ کاربرد موضعی کرومولین برای سایر موارد مدت اثر: ۲ تا ۶ ساعت	سرفه
آنتاگونیست‌های لکوترین				
مونته‌لوکاست، زافیرلوکاست	آنتاگونیست فارماکولوژیک گیرنده‌های LTD ₄	پیشگیری از آسم	خوراکی مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	جزیی
زیلثوتون	مهارکننده لیپواکسیژناز؛ کاهش تولید لکوترین‌ها	پیشگیری از آسم	خوراکی مدت اثر: ۱۲ ساعت	افزایش آنزیم‌های کبدی
کورتیکواستروئیدها				
استشاقی بکلومتازون، سایرین	مهارکننده فسفولیپاز A ₂ ؛ کاهش بیان سیکلو‌اکسیژناز	پیشگیری از آسم، داروی انتخابی	استشاقی مدت اثر: ۱۰ تا ۱۲ ساعت	کاندیدایاز حلقی؛ سمیت استروئیدی سیستمیک جزیی (مثل سرکوب غده فوق کلیه)

جدول خلاصه دارویی: کشادکننده‌های یروتنش و سایر داروهای مورد مصرف در آسم (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
مستیمیک				
پردنیزون؛ سایرین	همانند کورتیکواستروئیدهای استنشاقی	درمان آسم مزمن شدید مقاوم به درمان	خوراکی مدت اثر: ۱۲ تا ۲۴ ساعت	فصل ۳۹
پردنیزولون؛ تزریقی برای آسم پایدار؛ شبیه پردنیزون				
آنتی‌بادی‌ها				
اومالیزوماب	به IgE روی ماست سل‌ها متصل می‌شود؛ واکنش‌دهی به آنتی‌ژن‌های استنشاقی را کاهش می‌دهد	پیشگیری از آسم شدید مقاوم به درمان که به سایر داروها پاسخ نمی‌دهد	تزریقی؛ به صورت چندین دوره تزریقی تجویز می‌شود	بسیار گران؛ سمیت طولانی مدت فعلاً مشاهده نشده است.

بخش ۵ داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی

فصل

۲۱

مقدمه‌ای بر فارماکولوژی دستگاه عصبی مرکزی

دو طرف سیناپس (پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی) یافت می‌شوند.

ب) انواع روشهای مزدوج شدن گیرنده - کانال
در مورد کانال‌های یونی وابسته به لیگاند، فعال شدن (یا غیرفعال شدن) در اثر تعامل بین عصب - رسانه و گیرنده‌اش رخ می‌دهد (شکل ۱-۲۱). مزدوج شدن گیرنده با کانال ممکن است از طریق یک گیرنده باشد که مستقیماً بر پروتئین کانال اثر می‌کند (B)، از طریق یک گیرنده باشد که با واسطه یک پروتئین G با کانال یونی مزدوج می‌شود (C)، یا از طریق یک گیرنده مزدوج با پروتئین G باشد که ساخت پیام‌رسان‌های ثانویه قابل انتشار - نظیر cAMP، اینوزیتول تری فسفات (IP_3)، دی‌آسیل گلیسرول (DAG) - را تعدیل می‌کند و این‌ها کانال یونی را تنظیم می‌کنند (D).

پ) نقش جریان یونی در داخل کانال
پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی (EPSP) معمولاً در اثر باز شدن کانال‌های سدیم یا کلسیم تولید می‌گردد. در برخی سیناپس‌ها پتانسیل دپلاریزان مشابه، در اثر بسته شدن

اهداف داروهای مؤثر بر CNS

به نظر می‌رسد اکثر داروهای مؤثر بر CNS، جریان یون‌ها را از طریق کانال‌های غشایی در سلول‌های عصبی تغییر می‌دهند.

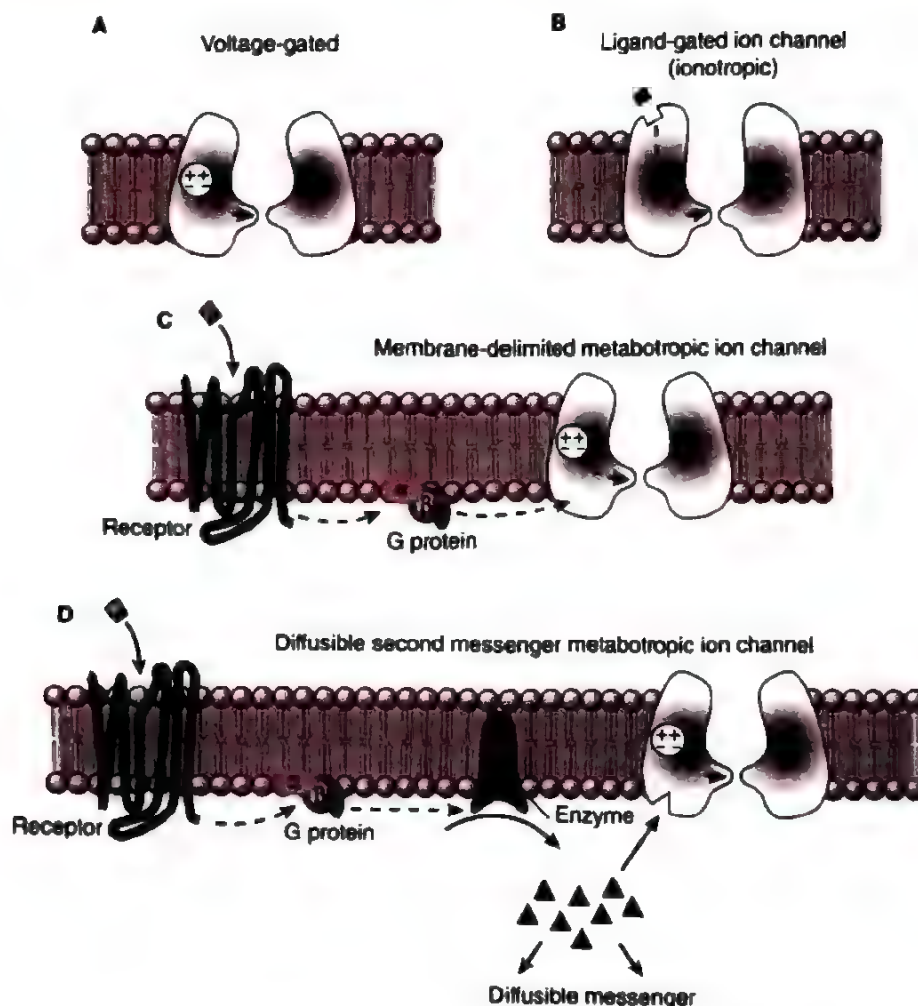
الف) انواع کانال‌های یونی

کانال‌های یونی در غشای نورون‌ها، شامل دو نوع مهم هستند: وابسته به ولتاژ و وابسته به لیگاند (شکل ۱-۲۱). کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ به تغییر در پتانسیل غشا پاسخ می‌دهند. آنها در آکسون نورون‌ها متمرکز شده‌اند و شامل کانال‌های سدیم مسؤوّل گسترش پتانسیل عمل هستند. به علاوه در جسم سلولی و دندریت‌ها، کانال‌های وابسته به ولتاژ برای یون‌های پتاسیم و کلسیم وجود دارند. کانال‌های وابسته به لیگاند (که گیرنده‌های یونوتروپیک نیز نامیده می‌شوند)، به عصب - رسانه‌های شیمیایی که به بخش گیرنده ساختمان ماکرومولکولی کانال متصل می‌شوند، پاسخ می‌دهند. هم‌چنین عصب - رسانه‌ها به گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G (گیرنده‌های متابوتروپیک^۱) متصل می‌شوند که می‌توانند کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ را تغییر دهند. کانال‌های یونی مزدوج با عصب - رسانه، در جسم سلولی و هر

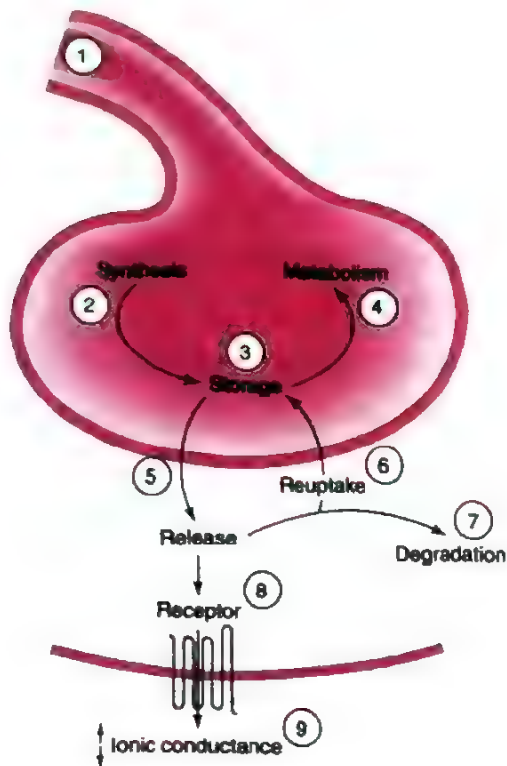
1- metabotropic

واژه‌های کلیدی

کانالهای یونی وابسته به ولتاژ	کانالهای یونی وابسته به لیگاند	گیرنده‌های متابوتروپیک	EPSP
کانالهای یونی خلال غشایی که با تغییر پتانسیل غشا تنظیم می‌شوند.	گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G که به عصب-رسانه‌ها پاسخ می‌دهند، خواه با واسطه تأثیر مستقیم پروتئین G بر کانالهای یونی یا بر اثر فعال شدن آنزیمی توسط پروتئین G که به تشکیل پیام‌رسان‌های ثانویه قابل انتشار می‌انجامد.	پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی که یک تغییر دپلاریزان است.	IPSP
پتانسیل پس‌سیناپسی مهارتی که یک تغییر هیپرپلاریزان است.	توان یک ماده شیمیایی در تقلید اثرات یک ناقل عصبی طبیعی؛ معیاری برای شناسایی یک عصب-رسانه مفروض.	تقلید سیناپسی	



شکل ۱-۲۱. انواع کانال‌های یونی و گیرنده‌های ناقل عصبی در CNS: A، یک کانال یونی وابسته به ولتاژ که در آن حسگرهای ولتاژ باز و بسته شدن درجه را کنترل می‌کنند (پیکان منقطع). B، یک کانال یونی وابسته به لیگاند که در آن اتصال عصب‌رسانه به گیرنده یونوتروپیک کانال، باز و بسته شدن درجه را کنترل می‌کند. C، یک گیرنده متابوتروپیک مزدوج با پروتئین G که می‌تواند مستقیماً با یک کانال یونی تعامل کند؛ D، یک گیرنده مزدوج با پروتئین G که یک آنزیم را فعال می‌کند؛ سپس این آنزیم یک پیام‌بر ثانویه قابل انتشار، برای مثال cAMP تولید می‌کند که با یک کانال یونی تعامل می‌کند تا آن را تغییر دهد.



شکل ۲-۲۱. محل‌های اثر داروهای CNS. داروها ممکن است موارد زیر را تغییر دهند: (۱) پتانسیل عمل در سلول پیش‌سیناپسی؛ (۲) ساخت عصب-رسانه؛ (۳) ذخیره‌سازی عصب-رسانه؛ (۴) متابولیسم عصب-رسانه در داخل پایانه عصبی؛ (۵) آزادسازی عصب-رسانه؛ (۶) برداشت عصب-رسانه؛ (۷) تجزیه عصب-رسانه در خارج سلول؛ (۸) گیرنده برای عصب-رسانه؛ یا (۹) کاهش یا افزایش جریان یونها در پی فعال شدن گیرنده.

الف) سیستم‌های سلسله مراتبی

این سیستم‌ها کاملاً در الگوی آناتومیک خودمحدود شده‌اند و معمولاً حاوی الیاف میلین‌دار بزرگ و با سرعت هدایت بالا هستند. سیستم‌های سلسله مراتبی، عملکردهای حسی و حرکتی اصلی را کنترل می‌کنند. مهم‌ترین ناقل‌های عصبی تحریکی در این سیستم‌ها، آسپاراتات و گلوتامات هستند. همچنین اینترنورون‌های مهارکننده کوچک و متعدد در این سیستم‌ها وجود دارند که از گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA) یا گلیسین استفاده می‌کنند. داروهای مؤثر بر این سیستم‌ها، در اغلب موارد تأثیرات شدیدی را بر تحریک‌پذیری کلی CNS اعمال می‌کنند.

کانال‌های پتاسیم به وجود می‌آید. پتانسیل پس‌سیناپسی مهار (IPSP) در اثر باز شدن کانال‌های پتاسیم یا کلر تولید می‌گردد. به عنوان مثال، فعال شدن گیرنده‌های متابوتروپیک پس‌سیناپسی، خروج پتاسیم از سلول را افزایش می‌دهد. مهار پیش‌سیناپسی می‌تواند در اثر کاهش ورود کلسیم روی دهد که به واسطه فعال شدن گیرنده‌های متابوتروپیک القاء می‌گردد.

محل و مکانیسم اثر داروها

تعداد کمی از داروهای عصبی، از طریق تعامل مستقیم با مولکول‌های سازنده کانالهای یونی در آکسون‌ها اثر می‌کنند. برخی نمونه‌ها عبارتند از: بعضی داروهای ضدصرع (مانند کاربامازپین، فنی‌توئین)، بی‌حس‌کننده‌های موضعی، و برخی داروهایی که در بیهوشی عمومی به کار می‌روند. با این حال، اکثر داروهای مؤثر بر CNS، عمدتاً بر روی سیناپس‌ها اثر می‌گذارند. مکانیسم‌های احتمالی در شکل ۲-۲۱ نشان داده شده‌اند. به این ترتیب، دارو ممکن است بر ناحیه پیش‌سیناپسی اثر گذارد و ساخت، ذخیره‌سازی، آزادسازی، برداشت، یا متابولیسم یک ناقل را تغییر دهد. داروی دیگر ممکن است گیرنده‌های پیش‌سیناپسی یا پس‌سیناپسی اختصاصی برای یک ناقل را فعال یا مسدود کند یا عملکرد پیام‌رسان‌های ثانویه را مختل نماید. عملکرد انتخابی داروهای مؤثر بر CNS عمدتاً بر این واقعیت استوار است که گروه‌های متفاوت نورون‌ها، از ناقل‌های عصبی مختلف استفاده می‌کنند و این نورون‌ها در شبکه‌های جداگانه‌ای قرار دارند که اعمال مختلف CNS را انجام می‌دهند.

برخی مواد سمی به سلول‌های عصبی آسیب می‌زنند یا آنها را از بین می‌برند. به عنوان نمونه، ۱- متیل - ۴- فنیل - ۲، ۳، ۶- تتراهیدروپیریدین (MPTP) برای نورون‌های مسیر دوپامینرژیک نیگرواستریاتال سمی می‌باشد.

نقش ساختار CNS

CNS دو نوع سیستم نورونی دارد: سلسله مراتبی و منتشر.

ب) سیستم‌های منتشر

سیستم‌های منتشر یا غیراختصاصی، توزیع گسترده‌ای دارند. هر سلول استطاله‌هایی به چندین منطقه متفاوت می‌فرستد. اکسون‌ها باریک هستند و مکرراً منشعب می‌شوند تا با سلول‌های متعدد سیناپس دهند. اکسون‌ها در فواصل مختلف برجستگی‌های واریس‌مانندی پیدا می‌کنند که این‌ها وزیکول‌های حاوی ناقل‌های عصبی هستند. اکثر عصب-رسانه‌ها در سیستم‌های منتشر، آمین‌ها (نوراپی‌نفرین، دوپامین، سروتونین) یا پپتیدهایی هستند که معمولاً بر گیرنده‌های متابوتروپیک اثر می‌گذارند. اغلب داروهای مؤثر بر این سیستم‌ها، تأثیرات قابل توجهی بر برخی اعمال CNS نظیر توجه، اشتها و حالات عاطفی دارند.

عصب-رسانه‌ها در سیناپس‌های CNS**الف) معیارهای پذیرش یک ماده****به عنوان عصب-رسانه**

اگر یک ماده چند ویژگی داشته باشد، به عنوان عصب-رسانه (ناقل عصبی) پذیرفته می‌شود: (۱) غلظت آن در منطقه سیناپسی بیشتر از سایر مناطق باشد (یعنی در مناطق مناسب متمرکز باشد)؛ (۲) باید بوسیله تحریک الکتریکی یا شیمیایی از طریق یک مکانیسم وابسته به کلسیم آزاد شود؛ و (۳) باید همان پاسخ پس‌سیناپسی را ایجاد کند که در پی فعالیت فیزیولوژیک سیناپس مشاهده می‌گردد (باید تقلید سیناپسی را نشان دهد). جدول ۱-۲۱، مهم‌ترین مواد شیمیایی که امروزه به عنوان عصب-رسانه در CNS پذیرفته شده‌اند، را نشان می‌دهد.

ب) استیل کولین

در حدود ۵٪ از نورون‌های مغز، گیرنده‌هایی برای استیل کولین دارند. اکثر پاسخ‌های CNS به استیل کولین، با واسطه خانواده بزرگی از گیرنده‌های موسکارینی M_1 مزدوج با پروتئین G می‌باشد که فعال شدن آنها، تحریک آهسته را ایجاد می‌کند. مکانیسم یونی تحریک آهسته، کاهش تراوایی غشاء به پتاسیم است. از میان گیرنده‌های نیکوتینی موجود در CNS (که تعداد آنها کمتر از گیرنده‌های موسکارینی است)، گیرنده‌های موجود در سلول‌های Renshaw که

توسط شاخه‌های جانبی اکسون حرکتی در نخاع فعال می‌شوند، بیش از سایرین شناخته شده‌اند. داروهای مؤثر بر فعالیت سیستم‌های کولینرژیک در مغز عبارتند از: مهارکننده‌های استیل کولین استراز که در بیماری آلزایمر تجویز می‌شوند (مانند ریواستیگمین) و داروهای مهارکننده موسکارینی که در پارکینسون به کار می‌روند (مانند بنزتروپین).

پ) دوپامین

دوپامین در سیناپس‌های واقع در سیستم‌های نورونی خاص، تأثیر مهاری آهسته دارد. تأثیر دوپامین معمولاً از طریق فعال کردن کانال‌های پتاسیم (پس‌سیناپسی) مزدوج با پروتئین G یا غیرفعال کردن کانال‌های کلسیم (پیش‌سیناپسی) می‌باشد. گیرنده D_2 گیرنده‌ی دوپامین اصلی در عقده‌های قاعده‌ای^۱ می‌باشد و به طور گسترده در سطح فوق نخاعی توزیع شده است. مسیرهای دوپامینرژیک عبارتند از: مسیرهای نیگرواستریاتال، مزولیمبیک، و توبروفانفاندیولار. علاوه بر دو گیرنده‌ای که در جدول ۱-۲۱ ذکر شده، سه گیرنده دیگر دوپامین شناسایی شده‌اند (D_3 ، D_4 ، D_5). داروهایی که فعالیت مسیرهای دوپامینرژیک را مسدود می‌کنند شامل آنتی‌سایکوتیک‌های قدیمی (مثل کلرپرومازین، هالوپریدول) هستند که ممکن است باعث ایجاد علائم پارکینسونی گردند. داروهایی که فعالیت دوپامینرژیک مغز را افزایش می‌دهند شامل محرک‌های CNS (مثل آمفتامین) و داروهای ضد پارکینسونی رایج (مثل لوودوپا) می‌باشند.

ت) نوراپی‌نفرین

جسم سلولی نورون‌های نورآدرنرژیک عمدتاً در ساقه مغز و ناحیه تگمنتال جانبی پل مغزی قرار دارند. این نورون‌ها استطاله‌های متعددی دارند و پیام‌های نورآدرنرژیک را به اکثر مناطق CNS می‌رسانند. اثرات تحریکی از طریق گیرنده‌های α_1 و β_1 تولید می‌شوند. اثرات مهاری از طریق گیرنده‌های α_2 و β_2 ایجاد می‌شوند. محرک‌های CNS (مثل آمفتامین، کوکائین)، مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (مثل فنلزین)، و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (مانند

جدول ۱-۲۱. فارماکولوژی عصب - رسانه‌ها در CNS.

عصب رسانه	توزیع آناتومیک	زیرگونه گیرنده	مکانیسم‌های گیرنده
استیل‌کولین	جسم سلولی در همه سطوح، آکسون‌های کوتاه و بلند	موسکارینی M_1 ؛ توسط پیرنرین و آتروپین مسدود می‌شوند.	تحریکی؛ کاهش انتقال K^+ ؛ افزایش IP_3 و DAG
	سیناپس‌های نورون حرکتی - Renshaw	موسکارینی M_2 ؛ توسط آتروپین مسدود می‌شود	مهارى؛ افزایش انتقال K^+ ؛ کاهش cAMP
		نیکوتینی N	تحریکی؛ افزایش انتقال کاتیون‌ها
دوپامین	جسم سلولی در همه سطوح، آکسون‌های کوتاه، متوسط، و بلند	D_1 ؛ توسط فنوتیازین‌ها مسدود می‌شود	مهارى؛ افزایش cAMP
		D_2 ؛ توسط فنوتیازین‌ها هالوپریدول مسدود می‌شود	مهارى (پیش‌سیناپسی)؛ کاهش انتقال Ca^{2+}
			مهارى (پس‌سیناپسی)؛ افزایش انتقال K^+ ؛ کاهش cAMP
نوراپی‌نفرین	جسم سلولی در پل مغزی و ساقه مغز که به همه سطوح انشعابات می‌فرستند	α_1 ؛ توسط پرازوسین مسدود می‌گردد	تحریکی؛ کاهش انتقال K^+ ؛ افزایش IP_3 و DAG
		α_2 ؛ توسط کلونیدین فعال می‌شود	مهارى (پیش‌سیناپسی)؛ کاهش انتقال Ca^{2+}
			مهارى (پس‌سیناپسی)؛ افزایش انتقال K^+ ؛ کاهش cAMP
		β_1 ؛ توسط پروپرانولول مسدود می‌گردد	تحریکی؛ کاهش انتقال K^+ ؛ افزایش cAMP
		β_2 ؛ توسط پروپرانولول مسدود می‌گردد	مهارى؛ افزایش پمپ الکترولیتیک سدیم
سروتونین (5) - هیدروکسی‌تریپتامین	جسم سلولی در پل مغزی و ساقه مغز که به همه سطوح انشعابات می‌فرستند	5-HT _{1A} ؛ بوسپیرون یک آگونیست نسبی است	مهارى؛ افزایش انتقال K^+
		5-HT _{2A} ؛ توسط کلوزاپین، ریسپریدون، و اولانزاپین مسدود می‌گردد	تحریکی؛ کاهش انتقال K^+ ؛ افزایش IP_3 و DAG
		5-HT ₃ ؛ توسط اوندانسترون مسدود می‌گردد	تحریکی؛ افزایش انتقال کاتیون
		5-HT ₄	تحریکی؛ کاهش انتقال پتاسیم؛ افزایش cAMP

جدول ۱-۲۱. فارماکولوژی عصب-رسانه‌ها در CNS (ادامه)

عصب‌رسانه	توزیع آناتومیک	زیرگونه گیرنده	مکانیسم‌های گیرنده
GABA	نورون‌های بینایی (ایسترونورون‌های فوق‌نخاعی؛ نورون‌های بینایی نخاعی درگیر در مهار پیش‌سیناپسی	GABA _A : با بنزودیازپین‌ها و زولپیدم تسهیل می‌شود	مهار؛ افزایش انتقال Cl^-
		GABA _B : توسط باکلوفن فعال می‌شود	مهار؛ (پیش‌سیناپسی)؛ کاهش انتقال Ca^{2+} مهار؛ (پس‌سیناپسی)؛ افزایش انتقال K^+
گلوتامات، آسپارتات	نورون‌های انتقالی در همه سطوح	چهار زیرگونه؛ زیرگونه NMDA توسط فن‌سیکلیدین، کتامین، و معائین مسدود می‌گردد زیرگونه متابوتروپیک	تحریکی؛ افزایش Ca^{2+} یا انتقال کاتیون مهار؛ (پیش‌سیناپسی)؛ کاهش انتقال Ca^{2+} ، کاهش cAMP تحریکی (پس‌سیناپسی)؛ کاهش انتقال K^+ ، افزایش IP_3 و DAG
گلیسین	نورون‌های بینایی در نخاع و ساقه مغز	یک زیرگونه که توسط استریکنتین مسدود می‌گردد	مهار؛ افزایش انتقال Cl^-
پپتیدهای اپیوئیدی	جسم سلولی در همه سطوح	سه زیرگونه اصلی: μ ، δ ، κ	مهار؛ (پیش‌سیناپسی)؛ کاهش انتقال Ca^{2+} ؛ کاهش cAMP مهار؛ (پس‌سیناپسی)؛ افزایش انتقال K^+ ؛ کاهش cAMP

آمی‌تریپتیلین)، مثال‌هایی از داروهایی هستند که فعالیت مسیرهای نورآدرنژیک را افزایش می‌دهند.

ث) سروتونین

اکثر مسیرهای سروتونین (5-HT) از جسم سلولی نورون‌های واقع در رافه (سجاف) یا خط وسط پل مغزی و بخش فوقانی ساقه مغز منشأ می‌گیرند؛ این مسیرها اکثر مناطق CNS را عصب‌رسانی می‌کنند. چند نوع گیرنده سروتونین شناسایی شده که همگی آنها (به استثناء 5-HT₃) متابوتروپیک هستند. گیرنده‌های 5-HT_{1A} و گیرنده‌های GABA_B کانال‌های پتاسیمی یکسانی دارند. سروتونین

می‌تواند باعث تحریک یا مهار نورونهای CNS شود که بستگی به زیرگروه گیرنده فعال شده دارد. هر دو اثر مهار یا تحریکی می‌تواند در یک نورون یکسان، در صورتی که گیرنده‌های مناسب وجود داشته باشد رخ دهد. اکثر داروهایی که در درمان افسردگی مازور به کار می‌روند، بر مسیرهای سروتونرژیک اثر می‌گذارند (مانند ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین). به نظر می‌رسد تأثیر برخی از داروهای محرک CNS و داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر (مثل آلانزاپین) نیز از طریق اثر بر مسیرهای سروتونرژیک باشد. رزپین که می‌تواند باعث افسردگی شدید خلق شود، ذخایر سروتونین

ح) ناقل‌های پپتیدی

پپتیدهای متعددی در CNS شناسایی شده‌اند و برخی از آنها دارای تمامی (یا اکثر) معیارهای پذیرش بعنوان عصب-رسانه هستند. معروف‌ترین آنها پپتیدهای اوپیویدی (بتا - اندورفین، مت - انکفالین، لو - انکفالین و دینورفین) هستند که در تمام سطوح محور عصبی توزیع شده‌اند. برخی از اثرات درمانی مهم مسکن‌های اوپیویدی (مانند مورفین)، در اثر فعال شدن گیرنده‌های این پپتیدهای درون‌زاد ظاهر می‌شوند. ماده P یک پپتید دیگر است که واسطه انتقال EPSPهای آهسته در نورون‌های درگیر در مسیرهای حس درد در نخاع و ساقه مغز می‌باشد. ناقل‌های پپتیدی از چند نظر با ناقل‌های غیرپپتیدی تفاوت دارند: (۱) پپتیدها در جسم سلولی ساخته می‌شوند و از طریق انتقال آکسونی به پایانه عصبی می‌رسند؛ و (۲) هیچ مکانیسم برداشت یا آنزیم اختصاصی برای پایان دادن به عملکرد آنها شناخته نشده است.

خ) اندوکannabinoids

اینها مشتقات لیپیدی مغز با توزیع گسترده هستند (مانند ۲-آراشیدونیل گلیسرول) که به گیرنده‌های مربوط به cannabinoidهای ماری‌جوآنا متصل می‌شوند. این مواد در پی دیلایزاسیون غشاء، در بخش پس‌سیناپسی ساخته و آزاد می‌شوند، اما با حرکت به عقب (رتروگرید) بر ناحیه پیش‌سیناپسی عمل می‌کنند تا آزادسازی ناقل کاهش یابد (از طریق تعامل با یک گیرنده اختصاصی cannabinoid).

و نوراپی‌نفرین را در نورون‌های CNS تخلیه می‌کند.

ج) اسید گلوتامیک

اکثر نورون‌ها در مغز به وسیله اسید گلوتامیک تحریک می‌شوند. غلظت‌های بالای اسید گلوتامیک در وزیکول‌های سیناپسی از طریق ناقل وزیکولی گلوتامات^۱ (VGLUT) حاصل می‌گردد. هم گیرنده‌های یونوتروپیک و هم گیرنده‌های متابوتروپیک شناسایی شده‌اند. یکی از انواع گیرنده‌های گلوتامات، گیرنده NMDA (N - متیل - D - اسپاراتات) است که توسط فن‌سیکلیدین (PCP) و کتامین مهار می‌شود. به نظر می‌رسد گیرنده‌های NMDA در تغییرپذیری (پلاستیستی) سیناپسی مربوط به حافظه و یادگیری دخیل هستند. ممانتین^۲ یک آنتاگونیست NMDA است که برای درمان زوال عقل (دمانس) ناشی از آلزایمر معرفی شده است. فعالیت بیش از حد گیرنده NMDA در پی آسیب نورونی ممکن است مسؤول مرگ سلولی باشد. فعال شدن گیرنده متابوتروپیک گلوتامات می‌تواند از طریق مزدوج با پروتئین G باعث فعال شدن فسفولیپاز C یا مهار آدنیل سیکلایز گردد.

ج) GABA و گلیسین

GABA مهم‌ترین عصب-رسانه دخیل در IPSP در نورون‌های مغز است و در نخاع نیز اهمیت دارد. فعال شدن گیرنده GABA_A، کانال‌های کلر را باز می‌کند. گیرنده GABA_B (که توسط داروی باکلوفن - یک شل‌کننده عضلانی با اثر مرکزی - فعال می‌شود) با پروتئین G مزدوج است که کانال پتاسیم را باز یا کانال کلسیم را مسدود می‌کند. IPSPهای سریع را می‌توان به وسیله آنتاگونیست‌های گیرنده GABA_A و IPSPهای آهسته را می‌توان به وسیله آنتاگونیست‌های گیرنده GABA_B مهار کرد. داروهای مؤثر بر سیستم‌های گیرنده GABA_A عبارتند از: داروهای آرامبخش - خواب‌آور (مانند باربیتورات‌ها، بنزودیازپین، زولپیدم) و برخی داروهای ضد تشنج (مانند گاباپنتین، تیآگابین، ویگابترین). گیرنده‌های گلیسین که تعداد آنها در نخاع بیش از مغز است، توسط استریکنین (یک تشنج‌زای نخاعی) مهار می‌شوند.

حفظ مهارت: توزیع زیستی داروها در CNS

(فصل ۶ را ببینید)

۱. کدام ویژگی دارو باعث ورود آن به CNS می‌شود؟
۲. به نگرانی‌هایی در رابطه با تجویز داروهای مؤثر بر CNS در بیمار باردار و زایمان دار؟
۳. داروهای مؤثر بر CNS چگونه از بدن حذف می‌شوند؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

1- vesicular glutamate transporter
2- memantine - nociceptive

سؤالات

۱. کدام یک از مواد زیر، معیارهای یک عصب - رسانه در

CNS را ندارد؟

الف) استیل کولین

ب) cAMP

ج) دوپامین

د) گلیسین

ه) ماده P

۲. عصب - رسانه‌ها ممکن است:

الف) با افزایش انتقال گلر باعث مهار شوند.

ب) با افزایش انتقال پتاسیم باعث مهار شوند.

ج) با افزایش انتقال سدیم باعث تحریک شوند.

د) با افزایش انتقال کلسیم باعث تحریک شوند.

ه) تمام اثرات فوق را ایجاد کنند.

۳. تمام عصب - رسانه‌های زیر، با کاهش انتقال پتاسیم،

تحریک‌پذیری غشاء را تغییر نمی‌دهند به جز:

الف) استیل کولین

ب) دوپامین

ج) اسید گلوتامیک

د) نوراپی نفرین

ه) سروتونین

۴. کدام یک از گیرنده‌های زیر، از همان کانال پتاسیم گیرنده

5-HT_{1A} استفاده می‌کند؟

الف) گیرنده D₂ دوپامین

ب) گیرنده GABA_B

ج) گیرنده اوبیویدی Mu

د) گیرنده M₁ موسکاربینی

ه) گیرنده ماده P

۵. کدام یک از مواد زیر می‌تواند به عنوان یک عصب -

رسانه در سیستم‌های سلسله‌مراتبی عمل کند؟

الف) GABA ب) گلوتامات

ج) مت - انکفالین د) اکسید نیتریک

ه) نوراپی نفرین

۶. فعال‌سازی گیرنده‌های متابوتروپیک واقع در ناحیه

پیش‌سیناپسی، با کاهش جریان رو به داخل کدام ماده زیر

باعث مهار می‌شود؟

الف) کلسیم ب) کلر

ج) پتاسیم د) سدیم

ه) هیچکدام

۷. کدام ماده در سیستم‌های نورونی منتشر در CNS یافت

می‌شود (بویژه در هسته‌های رافه) و به نظر می‌رسد نقش

مهمی در خلق داشته باشد، و بسیاری از داروهای

ضدافسردگی، فعالیت آن را افزایش می‌دهند؟

الف) استیل کولین ب) دوپامین

ج) GABA د) گلوتامات

ه) سروتونین

۸. با فعال شدن کدام یک از گیرنده‌های زیر، cAMP (به

عنوان یک پیام‌رسان ثانویه قابل انتشار) می‌تواند عملکرد

کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ را تغییر دهد؟

الف) گیرنده‌های M₁ استیل کولین

ب) گیرنده‌های β_1 آدرنرژیک

ج) گیرنده‌های 5-HT₃

د) گیرنده‌های GABA_A

ه) گیرنده‌های NMDA گلوتامات

۹. یکی از نخستین گیرنده‌های عصب - رسانه‌ای که در

CNS شناسایی شده، در سلول Renshaw در نخاع قرار

دارد. فعال شدن این گیرنده، با افزایش انتقال کاتیون

(سدیم و پتاسیم)، مستقل از مکانیسم‌های مزدوج با

پروتئین G، باعث تحریک می‌شود. کدام یک از مواد

زیر به احتمال زیاد می‌تواند این گیرنده را فعال

کند؟

الف) دوپامین ب) گلیسین

ج) GABA د) نیکوتین

ه) سروتونین

۱۰. این عصب - رسانه آمینی که با غلظت بالا در جسم

سلولی نورون‌های پل مغزی و ساقه مغز یافت می‌شود،

می‌تواند هم اثرات تحریکی و هم اثرات مهاری اعمال

کند. زیرگونه‌های مختلف این گیرنده‌ها شناسایی شده‌اند

که برخی از آن‌ها هدف داروهای می‌باشند که می‌توانند

هم اثرات محیطی اعمال کنند و هم روی CNS اثر داشته

باشند.

الف) استیل کولین ب) بتاندورفین

ج) گلیسین د) گلوتامات

ه) نوراپی نفرین

پاسخ‌ها

۱. آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) در بسیاری از مکانیسم‌های گیرنده‌ای CNS از جمله آنهایی که روی گیرنده استیل‌کولین (M_2) و نوراپی‌نفرین (β_1) اثر می‌کنند یک میانجی می‌باشد. با این حال، ویژگی‌های cAMP با معیارهای یک عصب - رسانه جور در نمی‌آید. (به شاخص‌های وضعیت ترانسیمتر مراجعه کنید) پاسخ گزینه "ب" می‌باشد.

۲. در اغلب موارد، فعال شدن کانال‌های کلر یا پتاسیم، باعث تولید IPSP می‌شود. فعال شدن کانال سدیم، کلسیم (و مهار کانال پتاسیم)، باعث تولید EPSP می‌شود. پاسخ گزینه "ه" است.

۳. کاهش انتقال پتاسیم، باعث تحریک نورون می‌شود. به استثنای دوپامین، تمام عصب - رسانه‌های این فهرست، از طریق فعال کردن گیرنده‌های اختصاصی و با مکانیسم فوق، باعث تحریک می‌شوند: استیل‌کولین (M_1)، گلوتامات (متابوتروپیک)، نوراپی‌نفرین (α_1 و β_1) و سروتونین (5-HT_{2A}). پاسخ گزینه "ب" است.

۴. گیرنده‌های GABA_B و گیرنده‌های 5-HT_{1A} کانال پتاسیم مشترک دارند و یک پروتئین G در مزدوج شدن آن‌ها با گیرنده دخیل است. باکلوفن (داروی ضداسپاسم) فعال‌کننده گیرنده GABA_B در نخاع است. بوسپیرون (داروی ضداضطراب) می‌تواند به عنوان یک آگونیست نسبی گیرنده 5-HT_{1A} در مغز عمل کند. پاسخ گزینه "ب" است.

۵. کاتکول‌آمین‌ها (دوپامین، نوراپی‌نفرین)، پپتیدهای اوپیوئیدی، و سروتونین به عنوان عصب - رسانه در سیستم‌های نورونی منتشر یا غیراختصاصی عمل می‌کنند. گلوتامات مهم‌ترین ناقل عصبی تحریکی در سیستم‌های نورونی سلسله مراتبی است. این سیستم‌ها حاوی نورون‌های متعدد مهاری نیز هستند که از گلیسین و GABA استفاده می‌کنند. گرچه اکسید نیتریک در بسیاری از نواحی مغزی وجود دارد اما با معیارهای عصب رسانه CNS جور در نمی‌آید. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. فعال شدن گیرنده‌های متابوتروپیک در ناحیه پیش‌سیناپسی، ورود کلسیم را مهار می‌کند که حاصل آن، کاهش آزادسازی ناقل عصبی از پایانه‌های عصبی است.

این نوع مهار پیش‌سیناپسی در پی فعال شدن گیرنده‌های D₂ دوپامین، α_2 نوراپی‌نفرین، گلوتامات، و مو اوپیوئیدی روی می‌دهد. پاسخ گزینه "الف" است.

۷. ناقل‌های آمینی عبارتند از: نوراپی‌نفرین و سروتونین که ممکن است در کنترل حالات خلقی نقش داشته باشند. تعداد زیادی از اجسام سلولی نورون‌های سروتونرژیک، در هسته‌های رافه قرار دارند. اکثر داروهایی که برای درمان افسردگی تجویز می‌شوند، فعالیت سروتونرژیک در CNS را افزایش می‌دهند. پاسخ گزینه "ه" است.

۸. گیرنده‌های متابوتروپیک می‌توانند هم به طور مستقیم (اثر محدود به غشا) و هم با تولید پیام‌برهای ثانویه قابل انتشار از طریق اثر با واسطه پروتئین G روی آنزیم‌های درگیر در تولید آن‌ها، کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ را تغییر دهند. یک مثال کلاسیک نوع دوم عملکرد درگیرنده آدرنرژیک β_1 دیده می‌شود که با فعال ساختن آدنیلیل سیکلاز منجر به تولید cAMP می‌گردد. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. گیرنده‌های نیکوتینی روی سلول‌های Renshaw، با آزادسازی ACh از نورون حرکتی فعال می‌شوند. حاصل آن، آزادسازی گلیسین است که از طریق تعامل با گیرنده‌های خود در نورون حرکتی، غشاء را هیپرپلاریزه می‌کند (مثالی از یک مهار پس‌خوراند). نامگذاری این گیرنده‌ها بدلیل فعال شدن آنها توسط نیکوتین است. پاسخ گزینه "د" است.

۱۰. این تعریف خلاصه می‌تواند در مورد چند عصب - رسانه CNS از جمله سروتونین و احتمالاً دوپامین (که هیچیک نام برده نشده‌اند) صحیح باشد. جسم سلولی نورون‌های نورآدرنرژیک که در پل مغزی و ساقه مغز قرار دارند، استطاله‌هایی را به تمام سطوح CNS می‌فرستند. اکثر زیرگروه‌های گیرنده‌های آدرنرژیک که در بافت‌های محیطی واقع هستند در CNS نیز یافت می‌شوند. داروهایی که گیرنده‌های α_2 پیش‌سیناپسی واقع بر چنین نورون‌هایی را فعال می‌کنند (مانند کلونیدین، متیل‌دوپا)، فعالیت نورآدرنرژیک مرکزی را کاهش می‌دهند؛ تصور بر این است که این عمل باعث کاهش برون‌داد تکانه‌های مرکز وازوموتور می‌گردد. پاسخ گزینه "ه" است.

جنبش مهارت: توزیع زیستی داروهای مؤثر بر CNS

افصل ۶ را ببینید

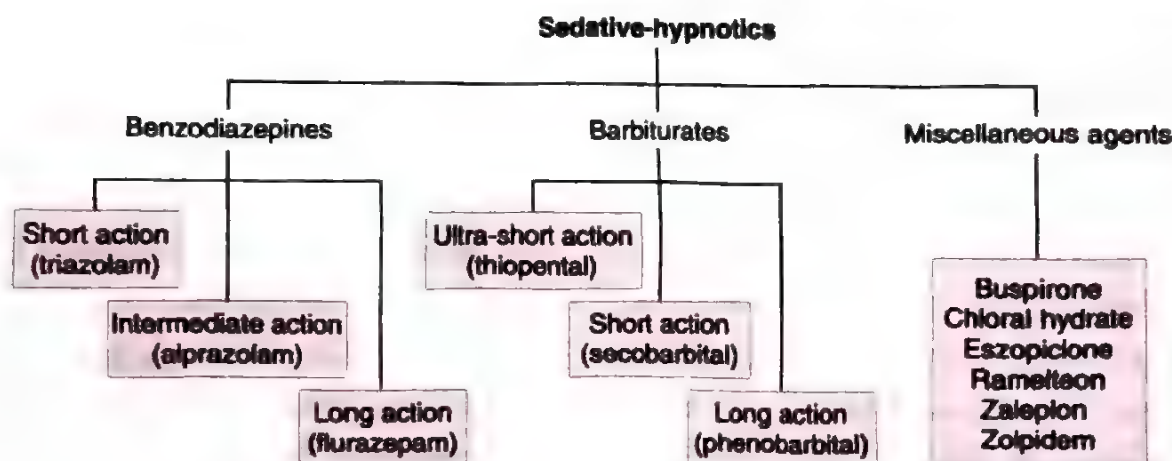
۱. علائیت در پیری از نظر قابلیت عبور از سد خونی - مغزی یک ویژگی مهم اکثر داروهای مؤثر بر CNS می‌باشد. ورود موکول‌های محلول در آب (قطبی) به CNS محدود به آنهایی است که وزن موکولی پایینی دارند مثل یون لیتیم و اتانول.
۲. داروهای مؤثر بر CNS به آسانی از سد سخت عبور می‌کنند و به گردش خون چنین وارد می‌شوند. نگرانی‌ها در بیماران باردار عبارتند از: تأثیر احتمالی داروها بر رشد جنین و احتمال تأثیر داروها بر نوزاد در مواردی که جنین داروهایی نزدیک به زایمان تهیه شوند.
۳. به استثناء لیتیم، تمام داروهای مؤثر بر CNS، برای مغز، باید به متابولیت‌های محلول‌تر در آب (قطبی‌تر) تبدیل شوند. لذا مصرف داروهایی که بر فعالیت آنزیم‌های دخیل در متابولیسم این داروها اثر می‌گذرانند می‌تواند پاکسازی داروهای CNS را تغییر دهد و باعث تشدید یا افزایش مدت اثر آنها شود.

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- تفاوت بین کانالهای وابسته به ولتاژ و وابسته به لیگاند را شرح دهید.
 - معیارهای موردنیاز برای پذیرش یک ترکیب شیمیایی به عنوان عصب - رسانه بیان کنید.
 - عصب - رسانه‌های تحریکی و مهاری اصلی را در CNS نام ببرید.
 - محل اثر داروها در سیناپس‌ها را ذکر کنید و توضیح دهید که داروها با چه مکانیسمی انتقال سیناپسی را تعدیل می‌کنند.
 - نمونه‌ای از یک دارو را که در هر یک از سطوح زیر بر عملکرد عصب - رسانه اثر می‌گذارد، نام ببرید: (۱) ساخت، (۲) متابولیسم، (۳) آزادسازی، (۴) بازجذب، و (۵) گیرنده.

داروهای آرامبخش - خواب‌آور

داروهای آرامبخش - خواب‌آور متعلق به گروهی ناهمگن از نظر شیمیایی هستند که تقریباً همه آنها باعث اثرات سرکوب CNS بصورت وابسته به دوز می‌شوند. بنزودیازپین‌ها یک زیرگروه عمده هستند اما نماینده‌هایی از سایر زیرگروه‌ها از جمله باریتورات‌ها، و داروهای متفرقه (کاربامات‌ها، الکل‌ها، و اترهای حلقوی) هنوز هم مورد مصرف قرار می‌گیرند. داروهای جدیدتر با ویژگی‌های متمایز عبارتند از: داروی ضد اضطراب بوسپیرون، چند داروی خواب‌آور پرمصرف (زولپیدم، زالپلون، اِسزوپیکلون) و آگونیست‌های ملاتونین و آنتاگونیست‌های اورکسین (orexin) داروهای نوظهوری برای درمان اختلالات خواب به کار می‌روند.



شامل اِسزوپیکلون^۲، زالپلون^۳، و زولپیدم می‌باشند.

فارماکوکینتیک

ب) متابولیسم و دفع

داروهای آرامبخش - خواب‌آور قبل از دفع از بدن عمدتاً توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند. سرعت و مسیرهای متابولیسم داروهای مختلف با یکدیگر تفاوت دارد. بسیاری از بنزودیازپین‌ها، ابتدا به متابولیت‌های فعال با نیمه‌عمر طولانی مبدل می‌شوند. پس از چند روز درمان با برخی داروها (مانند دیازپام، فلورازپام)، تجمع متابولیت‌های

الف) جذب و توزیع

اکثر این داروها محلول در چربی هستند، به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شوند و با توزیع خوب به مغز می‌رسند. داروهایی که حلالیت در چربی بسیار بالا دارند (مانند تیوپنتال)، به سرعت به CNS وارد می‌شوند و می‌توان از آنها برای القاء بیهوشی استفاده کرد. تأثیرات تیوپنتال بر CNS، با توزیع مجدد^۱ سریع دارو از مغز به سایر بافت‌هایی که خونرسانی غنی دارند بخصوص عضله اسکلتی خاتمه می‌یابد. سایر داروهایی که اثر سریع بر CNS دارند

1- redistribution

2- eszopiclone

3- zaleplon

واژه‌های کلیدی

اعتیاد	وضعیتی از پاسخ به یک دارو که در آن مصرف‌کننده احساس می‌کند مجبور به مصرف آن است و هنگامی که دارو دریافت نکرد دچار اضطراب می‌گردد.
بیهوشی	از دست دادن هشیاری همراه با عدم پاسخ به درد
ضد اضطراب	دارویی که اضطراب را کاهش می‌دهد (یک آرامبخش)
وابستگی	وضعیتی از پاسخ به دارو که در آن برداشتن دارو باعث برانگیخته شدن علائم ناخوشایند و احتمالاً تهدیدکننده حیات می‌گردد و اغلب متضاد اثرات دارو است.
خواب‌آوری	القای خواب
خواب REM	مرحله‌ای از خواب که با حرکات سریع چشم همراه است؛ اکثر رؤیاها در این مرحله از خواب اتفاق می‌افتند.
آرام‌بخشی	کاهش اضطراب
تحمل	کاهش تأثیر دارو که در اثر آن افزایش دوز برای حفظ همان پاسخ لازم است.

الف) بنزودیازپین‌ها

گیرنده‌های بنزودیازپین‌ها (گیرنده‌های BZ) در بسیاری از مناطق مغز از جمله تالاموس، دستگاه لیمبیک و قشر مخ وجود دارند. گیرنده‌های بنزودیازپین بخشی از کمپلکس ماکرومولکولی گیرنده $GABA_A$ - کانال کلر می‌باشد. این یک پنتامر است که از ۵ زیر واحد تشکیل شده و هر زیر واحد، ۴ بخش تراغشایی دارد. یک ایزوفرم اصلی گیرنده $GABA_A$ دارای دو زیر واحد α_1 ، دو زیر واحد β_2 و یک زیر واحد γ_2 است. در این ایزوفرم، محل اتصال بنزودیازپین‌ها بین زیر واحدهای α_1 و γ_2 است. با این حال، بنزودیازپین‌ها به سایر ایزوفرم‌های $GABA_A$ هم متصل می‌شوند که دارای زیر واحدهای α_2 ، α_3 و α_5 هستند. اتصال بنزودیازپین‌ها به این گیرنده با افزایش انتقال کلر تأثیر مهاری $GABA$ را افزایش می‌دهد (شکل ۱-۲۲).

بنزودیازپین‌ها دفعات باز بودن کانال کلر با واسطه $GABA$ را افزایش می‌دهند. فلومازنیل تأثیر بنزودیازپین‌ها بر CNS را خنثی می‌کند و به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپین محسوب می‌شود. برخی بتا - کاربولین‌ها^۱ تمایل زیادی به گیرنده‌های بنزودیازپین دارند و می‌توانند اثرات اضطراب‌آوری و تشنج‌زایی داشته باشند. این داروها آگونیست‌های معکوس^۲ محسوب می‌شوند.

فعال می‌تواند باعث آرامبخشی بیش از حد شود. لورازپام و اگسازپام در خارج کبد کثروگه می‌شوند و متابولیت فعال ندارند. به استثناء فنوباریتال که بخشی از آن بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود، باریتورات‌ها، به شدت متابولیزه می‌شوند. کلرال هیدرات پس از اکسیداسیون به تری کلرواتانول تبدیل می‌شود که یک متابولیت فعال است. متابولیسم سریع توسط آنزیم‌های کبدی، علت نیمه‌عمر کوتاه زولپیدم است. یک شکل دارو با ره‌ایش دومرحله‌ای، نیمه عمر پلاسمایی زولپیدم را افزایش می‌دهد. زالپون از این هم سریع‌تر توسط آلدهید اکسیداز و سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود. ایزوپیکلون نیز توسط سیتوکروم P450 متابولیزه شده و نیمه‌عمر آن ۶ ساعت است. مدت اثر داروهای آرامبخش - خواب‌آور بر CNS، از چند ساعت (مانند زالپون > زولپیدم = تریازولام = ایزوپیکلون > کلرال هیدرات) تا بیش از ۳۰ ساعت (مانند کلردیازپوکساید، کلرازپات، دیازپام، فنوباریتال) متغیر است.

مکانیسم اثر

هیچ مکانیسم اثر واحدی برای داروهای آرامبخش - خواب‌آور شناسایی نشده، و زیرگروه‌های شیمیایی مختلف ممکن است اثرات متفاوتی داشته باشند. برخی داروها (مانند بنزودیازپین‌ها) با تأثیر بر گیرنده‌های اختصاصی مهار غشای نورونی را تسهیل می‌کنند.

باربیتورات‌ها ممکن است تأثیر تحریکی اسید گلوتامیک، و در غلظت بالا، کانال‌های سدیم را مسدود کنند.

پ) سایر داروها

داروهای خواب‌آور زولپیدم، زالپلون و اِسزوپیکلون، بنزودیازپین نیستند، ولی به نظر می‌رسد اثرات CNS‌ای خود را از طریق تعامل با گیرنده‌های خاص بنزودیازپین، موسوم به زیرگروه‌های BZ₁ یا ω_1 اعمال کنند؛ این داروها برخلاف بنزودیازپین‌ها به طور انتخابی‌تر به گیرنده متصل می‌شوند زیرا این داروها فقط با ایزوفرمهای گیرنده GABA_A که دارای زیرواحدهای α_1 باشند تعامل می‌کنند. فلومازنیل می‌تواند تأثیر سرکوب‌کننده این داروها بر CNS را خنثی کند.

فارماکودینامیک

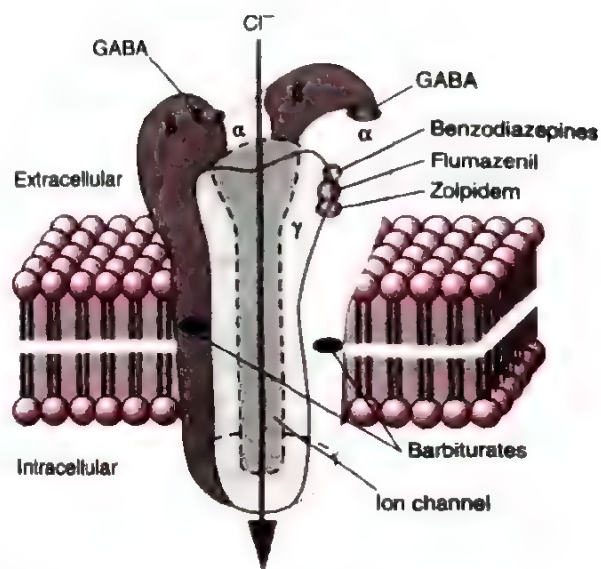
تأثیر اکثر داروهای آرامبخش - خواب‌آور بر CNS، وابسته به دوز است (شکل ۲-۲۲). طیف این اثرات از آرامبخشی و رفع اضطراب (اضطراب‌زدایی)، تا تسهیل خواب، بیهوشی و کوما را دربر می‌گیرد. اگر دو یا چند دارو توأماً مصرف شوند، اثر تضعیف‌کننده آنها به یکدیگر اضافه می‌شود. شیب منحنی دوز - پاسخ در میان گروه‌های دارویی، متفاوت است؛ داروهای با منحنی دارای شیب کمتر مانند بنزودیازپین و خواب‌آورهای جدیدتر (مانند زولپیدم) برای مصرف بالینی ایمن‌تر هستند.

الف) آرامبخشی

اثرات آرامبخش - توأماً با رفع اضطراب - با مصرف تمام این داروها مشاهده می‌گردد. رفع اضطراب معمولاً با اختلالاتی در عملکرد روانی - حرکتی^۲ همراه است و برداشته شدن مهار رفتاری^۳ نیز ممکن است روی دهد. در حیوانات، اکثر داروهای آرامبخش - خواب‌آور، باعث بروز رفتارهای سرکوب شده با تنبیه می‌گردند.

ب) خواب‌آوری

داروهای آرامبخش - خواب‌آور باعث تسریع در شروع خواب



شکل ۱-۲۲. مدلی از کمپلکس ماکرومولکول کانال یون کلر - گیرنده GABA_A. این ماکرومولکول که یک گلیکوپروتئین هتروالیکومر است از تعداد ۵ یا بیشتر زیرواحد تراغشایی تشکیل شده است. شکل‌های متعدد زیرواحدهای α ، β ، و γ به حالت‌های گوناگون پنتامری مرتب شده‌اند به طوری که گیرنده‌های GABA_A از یک ناهمگنی مولکولی برخوردارند. به نظر می‌رسد GABA در دو محل مابین زیرواحدهای α و β تعامل ایجاد می‌کند و باعث باز شدن کانال کلر می‌شود که آن هم منجر به هیپرپلاریزه شدن غشای می‌گردد. اتصال بنزودیازپین‌ها و داروهای خواب‌آور جدیدتر مثل زولپیدم در یک محل واحد مابین زیرواحدهای α و γ رخ می‌دهد که باعث تسهیل فرآیند باز شدن کانال یون کلر می‌گردد. آنتاگونیست بنزودیازپین (فلومازنیل) نیز به این محل متصل می‌شود و می‌تواند اثرات خواب‌آوری زولپیدم را خنثی سازد. توجه داشته باشید که این جایگاه‌های اتصال از جایگاه‌های اتصالی باربیتورات‌ها متمایز می‌باشند.

ب) باربیتورات‌ها

باربیتورات‌ها فعالیت نورون‌ها را در تشکیلات مشبک مغز میانی^۱ کاهش می‌دهند و تأثیر مهاری GABA و گلیسین را تسهیل و طولانی می‌کنند. این داروها به ایزوفرم‌های متعددی از گیرنده GABA_A نیز متصل می‌شوند، ولی محل اتصال آنها متفاوت از بنزودیازپین‌ها است. فلومازنیل اثر آنتاگونیستی روی آنها ندارد. باربیتورات‌ها مدت باز ماندن کانال کلر با واسطه GABA را افزایش می‌دهند. هم‌چنین

1- midbrain reticular formation

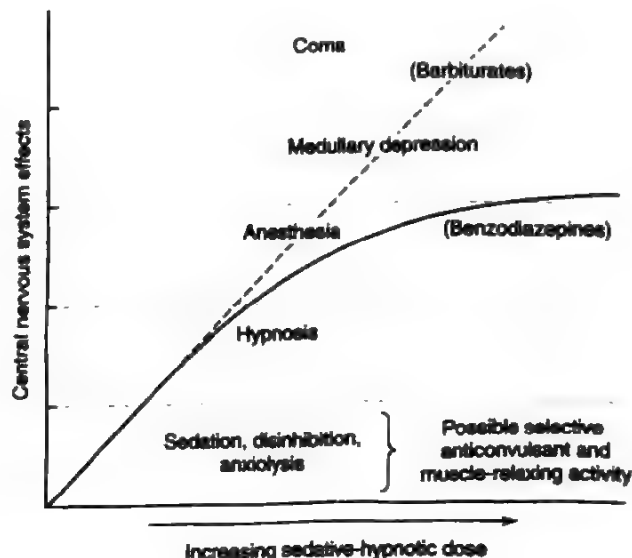
2- psychomotor

3- behavioral disinhibition

با چند دارو (مانند فنوباریتال، کلونازپام) امکان‌پذیر است. دوز بالای داخل وریدی دیازپام، لورازپام یا فنوباریتال برای حملهٔ صرعی پایدار به کار می‌رود. در این عارضه، آرامبخشی شدید مطلوب می‌باشد.

ث) شل شدن عضله

شل شدن عضلات اسکلتی فقط در دوز بالای اکثر داروهای آرامبخش - خواب‌آور رخ می‌دهد. با این حال، دیازپام در دوزهای آرامبخش برای برخی بیماری‌های اسپاستیک (مانند فلج مغزی) مفید است. مپروبامات نیز تا حدودی به عنوان یک شل‌کنندهٔ عضلانی انتخابی عمل می‌کند.



شکل ۲-۲۲. رابطهٔ بین دوز بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها با اثرات آنها بر CNS.

ج) تضعیف بصل النخاع

دوزهای بالای داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور سستی به ویژه الکلی‌ها و باربیتورات‌ها می‌تواند با تضعیف نورون‌های بصل النخاع، باعث ایست تنفسی، افت فشارخون و کلاپس قلبی - عروقی شود. این اثرات عامل مرگ افرادی است که با بیش‌مصرف این داروها، خودکشی می‌کنند.

و افزایش مدت خواب می‌شوند. مدت خواب REM^۱ معمولاً در دوزهای بالا کاهش می‌یابد؛ اگر مصرف درازمدت دارو ناگهانی قطع شود، خواب REM ممکن است به طور واجهشی افزایش یابد. خواب‌آورهای جدیدتر مثل زالپلون و زولپیدم به ندرت روی الگوی خواب اثر می‌گذارند.

پ) بیهوشی

در دوزهای بالای اکثر داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور قدیمی‌تر بیمار ممکن است هوشیاری خود را از دست بدهد که با فراموشی و سرکوب رفلکس‌ها همراه است. فراموشی انته‌گراید^۲ در پی مصرف بنزودیازپین‌ها شایع‌تر از سایر داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور است. بیهوشی ممکن است در پی مصرف اکثر باربیتورات‌ها (مانند تیوپنتال) و برخی بنزودیازپین‌ها (مانند میدازولام) رخ دهد.

ت) اثرات ضد تشنج

سرکوب فعالیت تشنجی با دوز بالای اکثر باربیتورات‌ها و برخی بنزودیازپین‌ها میسر است، ولی معمولاً به قیمت آرامبخشی شدید است. اثر انتخابی ضد تشنج (یعنی سرکوب تشنج با دوزهایی که موجب آرامبخشی شدید نمی‌شود)، فقط

حفظ عبارت: دوز بارگذاری

(فصل ۳ را ببینید)

سه ساعت بعد از مصرف مقدار نامشخصی دیازپام، بیمار بستری شده و غلظت پلاسمایی دارو ۲ mg/L است. فرض کنید پارامترهای فارماکوکینتیک در این بیمار از این قرار است:

$$V_d = 80L, \quad CL = 38L/d, \quad \text{نیمه‌عمر} = 2 \text{ روز}$$

دوز دیازپام مصرفی را محاسبه کنید. به پاسخ در پایان این فصل مراجعه کنید.

چ) تحمل و وابستگی

تحمل (کاهش پاسخ‌دهی به دارو) زمانی روی می‌دهد که داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور در درازمدت یا با دوز بالا مصرف شوند. تحمل متقاطع ممکن است در میان گروه‌های

1- rapid eye movement

2- anterograde amnesia

پ) سایر کاربردها

تیوپنتال برای القاء بیهوشی به کار می‌رود و برخی بنزودیازپین‌ها (مانند دیازپام، میدازولام) به عنوان بخشی از پروتکل‌های بیهوشی مانند آنچه در جراحی روز به کار می‌رود تجویز می‌شوند. کاربردهای اختصاصی عبارتند از: درمان اختلالات تشنجی (مانند کلونازپام، فنوباریتال) و اختلال دوقطبی (کلونازپام) و درمان اسپاسم عضلانی (دیازپام). داروهای طولانی‌اثر (مانند کلردیازپوکساید، دیازپام) در درمان سندرم ترک در افراد دچار وابستگی فیزیولوژیک به اتانول و سایر داروهای آرامبخش - خواب‌آور تجویز می‌شوند.

سمیت

الف) اختلال عملکرد روانی - حرکتی

این عوارض عبارتند از: اختلال شناختی، کاهش مهارت‌های روانی - حرکتی و خواب‌آلودگی ناخواسته در طی روز. احتمال این عوارض در پی مصرف بنزودیازپین‌هایی که متابولیت‌های فعال یا نیمه‌عمر طولانی دارند (مانند دیازپام، فلورازپام)، بیشتر است، اما ممکن است پس از مصرف یک دوز واحد بنزودیازپین‌های کوتاه‌اثر مانند تریازولام نیز رخ دهد. دوز داروی آرامبخش - خواب‌آور را باید در افراد مسن که به داروهایی که سبب اختلالات روانی - حرکتی می‌شوند حساس‌ترند کاهش داد. در این بیماران آرام‌بخشی بیش از حد در طول روز خطر افتادن و شکستگی را افزایش می‌دهد. بنزودیازپین‌ها ممکن است به ویژه در دوز بالا باعث فراموشی آنته‌گرید شود که به همین دلیل از آنها برای مقاصد مجرمانه در "تجاوز به عنف" استفاده می‌شود. زولپیدم و خواب‌آورهای جدیدتر باعث کندی مختصر روانی - حرکتی در روز بعد شده با فراموشی اندکی همراه هستند. با این حال، تمام داروهایی که به عنوان خواب‌آور تجویز می‌شوند ممکن است باعث اختلال عملکرد بخصوص "چرت زدن حین رانندگی" شوند، یعنی "فرد در حالی که هنوز از اثرات خواب‌آلودگی قرص کاملاً بیرون نیامده رانندگی کند و هیچ خاطره‌ای از تصادف را به یاد نیاورد".

مختلف روی دهد. وابستگی روانی در اکثر داروهای آرامبخش - خواب‌آور روی می‌دهد و به صورت مصرف وسواس‌گونه این داروها جهت رفع اضطراب تظاهر می‌یابد. منظور از وابستگی فیزیولوژیک، بروز سندرم ترک^۱ در پی قطع مصرف دارو می‌باشد. علائم ترک نظیر اضطراب، لرزش، تشدید رفلکس‌ها و تشنج، با داروهای کوتاه‌اثر شایع‌تر اتفاق می‌افتد. احتمال وابستگی به زولپیدم، زالپلون، و اِسزوپیکلون کمتر از بنزودیازپین‌ها است، زیرا علائم ترک پس از قطع ناگهانی آنها جزئی است.

کاربردهای بالینی

کاربردهای بالینی این داروها را با توجه به فارماکودینامیک آنها می‌توان حدس زد.

الف) اختلالات اضطرابی

بنزودیازپین‌ها در درمان اکثر اختلالات اضطرابی حاد و برای کنترل سریع حملات پانیک به کار می‌روند. گرچه نشان دادن برتری یک دارو نسبت به داروی دیگر دشوار است ولی در درازمدت آلپرازولام و کلونازپام نسبت به سایر بنزودیازپین‌ها، در اختلالات پانیک و فوبیک کارایی بیشتری دارند. مصرف فزاینده ضدافسردگی‌های جدید برای درمان حالت‌های اضطرابی مزمن شایان توجه است (فصل ۳۰).

ب) اختلالات خواب

بنزودیازپین‌ها (شامل استازولام^۲، فلورازپام، و تریازولام^۳) به طور گسترده‌ای در افراد مبتلا به بی‌خوابی اولیه و برخی دیگر از اختلالات خواب تجویز می‌شوند. برای بیماران سالمند که به اثرات تضعیف‌کننده CNS حساس‌اند، باید دوزهای پایین‌تری استفاده شود. اخیراً مصرف زولپیدم، زالپلون، و اِسزوپیکلون برای بی‌خوابی با اقبال فزاینده‌ای روبه‌رو شده است. زیرا این خواب‌آورهای جدیدتر شروع اثر سریع دارند و کمتر از سایر بنزودیازپین‌ها باعث اختلالات شناختی در طول روز می‌شوند و تأثیر ناچیزی بر الگوی خواب دارند. توجه داشته باشید که مصرف این داروها برای اختلالات خواب مرتبط با اختلال در تنفس، مانند آپنه خواب توصیه نمی‌شود.

1- withdrawal (abstinence)

2- estazolam

3- triazolam

(ب) تضعیف افزایشی CNS

نسبی دارد، اما مکانیسم دقیق ضداضطرابی آن شناخته نشده است. شروع اثر بوسپرون کند است (بیش از یک هفته) و برای اختلال اضطراب فراگیر استفاده می‌شود اما در اختلالات پانیک (آسیمگی) اثربخش کمتری دارد. بروز تحمل در مصرف طولانی‌مدت آن جزئی است و اضطراب واجهشی یا علایم ترک هنگام قطع دارو بسیار اندک است. بوسپرون توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و سطح پلاسمایی آن توسط داروهایی همچون اریترومايسين و کتوکونازول افزایش قابل توجهی می‌یابد. عوارض جانبی بوسپرون شامل تاکی‌کاردی، گزگز، انقباض مردمک، و ناراحتی گوارشی است. احتمال سوءمصرف بوسپرون اندک است و جزء داروهای اعتیادآور تلقی نمی‌شود. به نظر می‌رسد این دارو در بارداری ایمن باشد.

(ب) راملتئون^۲

این داروی خواب‌آور جدید که گیرنده‌های ملاتونین را در هسته‌های فوق کیاسمایی مغز فعال می‌کند، موجب کاهش تأخیر در شروع خواب شده و با حداقل بی‌خوابی واجهشی یا علایم ترک همراه است. راملتئون هیچ تأثیر مستقیمی روی انتقال عصبی گابائوژیک در CNS ندارد. راملتئون برخلاف خواب‌آورهای قدیمی‌تر، احتمال سوءمصرف کمی داشته و جزو داروهای اعتیادآور نیست. این دارو توسط سیتوکروم P450 کبد متابولیزه می‌شود و یک متابولیت فعال می‌سازد. ریفامپین که القاکننده CYP می‌باشد سطح پلاسمایی این دارو و متابولیت آن را به شدت کاهش می‌دهد. در مقابل، مهارکننده‌های CYP1A2 (مثل فلووکسامین) یا CYP2C9 (مثل فلوکونازول) سطح پلاسمایی راملتئون را افزایش می‌دهند. عوارض جانبی آن شامل سرگیجه، خستگی، تغییرات غدد درون‌ریز - شامل کاهش تستوسترون و افزایش پرولاکتین - می‌باشد. Tasimelteon، یک آگونیست گیرنده ملاتونین مشابه، اخیراً تأیید شده است.

(پ) آنتاگونیست‌های orexin

orexin یک پپتید است که در هیپوتالاموس یافت می‌شود و در بیداری دخیل است. Suvorexant یک آنتاگونیست

این عارضه زمانی روی می‌دهد که دو یا چند داروی آرامبخش - خواب‌آور توأماً یا یک داروی آرامبخش - خواب‌آور به همراه نوشیدنی‌های الکلی، آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای آنتی‌سایکوتیک، مسکن‌های اوپیوئیدی، یا ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مصرف شود. این شایع‌ترین نوع تداخل دارویی در مورد داروهای آرامبخش - خواب‌آور است.

(پ) بیش‌مصرف

بیش‌مصرف این داروها باعث تضعیف شدید تنفسی و قلبی - عروقی می‌شود؛ احتمال وقوع این عوارض بالقوه مرگبار با مصرف الکل‌ها، باربیتورات‌ها و کاربامات‌ها بیش از بنزودیازپین‌ها یا سایر داروهای خواب‌آور جدیدتر مثل زولپیدم است. درمان مسمومیت به باز نگه‌داشتن راه هوایی و حمایت تنفسی نیاز دارد. فلومازنیل ممکن است تضعیف CNS بوسیله بنزودیازپین‌ها، اِسزوپیکلون، زولپیدم و زالپلون را خنثی کند، ولی در مسمومیت با سایر داروهای آرامبخش - خواب‌آور مفید نیست.

(ت) سایر عوارض جانبی

باربیتورات‌ها و کاربامات‌ها (نه بنزودیازپین‌ها، اِسزوپیکلون، زولپیدم و زالپلون)، آنزیم‌های میکروزومی کبد را القا می‌کنند که در متابولیسم داروها نقش دارند. این القای آنزیمی ممکن است تداخلات دارویی متعددی ایجاد کند. همچنین باربیتورات‌ها ممکن است در افراد مستعد باعث پورفیری حاد متناوب شوند. کلرال هیدرات ممکن است با جدا کردن کومارین‌ها از پروتئین‌های پلاسمایی، اثرات ضداانعقاد آنها را افزایش دهد.

داروهای آرامبخش - خواب‌آور آتیپیک**(الف) بوسپرون^۱**

بوسپرون یک ضداضطراب انتخابی با اثرات تضعیفی ناچیز بر CNS است (باعث اختلال در مهارت‌های رانندگی نمی‌شود) و خاصیت ضد تشنج یا شل‌کنندگی عضلانی ندارد. این دارو روی گیرنده 5-HT_{1A} سروتونین اثر آگونیست

گیرنده‌ی orexin است که اخیراً تایید شده است و اثرات خواب‌آوری دارد.

سوالات

۱. یک مرد ۴۳ ساله که دچار اضافه وزن مفرط است، از بیخوابی و احساس خستگی در طول روز شکایت دارد. بیمار معتقد است که همسرش عامل مشکل اوست، زیرا در طول شب چندین بار او را بدلیل خرناس‌های بلند بیدار می‌کند. به نظر می‌رسد این یک مشکل تنفسی در طی خواب است. شما کدام یک از موارد زیر را برای بیمار تجویز می‌کنید؟

الف) کلرازپات

ب) دیازپام

ج) فلورازپام

د) پنتوباریتال

ه) هیچ‌کدام

۲. کدام یک از جملات زیر در رابطه با باریتورات‌ها صحیح است؟

الف) علائم سندرم ترک در مورد فنوباریتال شدیدتر از سکوباریتال می‌باشد.

ب) قلیایی کردن ادرار، پاکسازی فنوباریتال را تسریع می‌کند.

ج) باریتورات‌ها ممکن است نیمه‌عمر داروهای را که در کبد متابولیزه می‌شوند، افزایش دهند.

د) شیب منحنی دوز - پاسخ در مورد بنزودیازپین‌ها بیشتر از باریتورات‌ها است.

ه) فلومازینیل می‌تواند سرکوب تنفسی ناشی از بیش مصرف باریتورات‌ها را برطرف کند.

۳. یک کارگر بزرگسال ۲۴ ساله "عصبی‌مزاج" است. او به راحتی "از کوره در می‌رود"، درباره مسائل کم‌اهمیت به شدت واکنش نشان می‌دهد، گاه از کرامپ معده شکایت دارد و در طی خواب، دندان‌های خود را به هم می‌ساید. بیمار سابقه اعتیاد ندارد. با تشخیص اینکه این فرد جوان از اختلال اضطرابی فراگیر (GAD) رنج می‌برد، پزشک وی برایش بوسپیرون تجویز می‌کند. با توجه به ویژگی‌های دارویی که برای این بیمار تجویز می‌گردد، پزشک به بیمار می‌گوید که انتظار کدام یک از موارد زیر

را داشته باشد؟

الف) نیاز به افزایش تدریجی دوز (بدلیل پدیده تحمل)

ب) تأثیر شدید دارو بر حافظه

ج) تضعیف مضاعف CNS در پی مصرف هم‌زمان دارو و نوشیدنی‌های الکلی

د) آغاز اثرات دارو بعد از یک هفته یا بیشتر

ه) وقوع علائم ترک در پی قطع مصرف ناگهانی دارو

۴. بهترین جمله در رابطه با مکانیسم اثر بنزودیازپین‌ها کدام است؟

الف) بنزودیازپین‌ها گیرنده‌های GABA_B در نخاع را فعال می‌کنند.

ب) بنزودیازپین‌ها گیرنده‌های گلوتامات در مسیرهای نورونی سلسله مراتبی مغز را مسدود می‌کنند.

ج) این داروها دفعات بازشدن کانال‌های کلر مزدوج با گیرنده‌های GABA_A را افزایش می‌دهند.

د) مهار GABA ترانس‌آمیناز بوسیله این داروها، سطح GABA را در مغز افزایش می‌دهد.

ه) این داروها آزادسازی GABA از انتهای عصبی در مغز را تحریک می‌کنند.

۵. یک زن ۸۲ ساله که از سایر لحاظ سالم است به کم‌خوابی دچار شده است. پزشک تریازولام را با نصف دوز متعارف در بزرگسالان برای او تجویز می‌کند. کدام یک از جملات زیر در رابطه با تجویز تریازولام در این بیمار صحیح است؟

الف) با نصف کردن دوز متداول در بزرگسالان، اختلال در فعالیت‌های سرپایی برای این بیمار نامحتمل است.

ب) افزایش فشارخون یک عارضه شایع بنزودیازپین‌ها در افراد مسن است.

ج) داروهای که بدون نیاز به نسخه تهیه می‌شوند، ممکن است تأثیر خواب‌آور تریازولام را خنثی کنند.

د) بیمار ممکن است دچار فراموشی شود (بویژه اگر دارو را همراه نوشیدنی‌های الکلی مصرف کند).

ه) ویژگی تریازولام در این است که با قطع ناگهانی آن، بی‌خوابی و اجهشی رخ نمی‌دهد.

۶. بهترین توجیه برای افزایش حساسیت بیماران مسن به تک‌دوز بنزودیازپین‌ها چیست؟

- الف) تغییرات در عملکرد مغز به واسطه فرآیند پیری
 ب) تغییر در اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسما
 ج) کاهش متابولیسم داروهای محلول در چربی
 د) کاهش عملکرد کلیه

ه) افزایش جریان خون مغز

۷. یک زن ۴۰ ساله بدلیل حملات تک‌گیر اضطراب شدید به پزشک مراجعه کرده است. این حملات با علائم فیزیکی شدید، مانند افزایش تهویه، تاکیکاردی و تعریق همراه است. اگر تشخیص اختلال پانیک در این بیمار تأیید شود، مناسب‌ترین دارو کدام است؟

- الف) آلپرازولام
 ب) اسزوپیکلون
 ج) فلورازپام
 د) پروپرانولول
 ه) راملتئون

۸. کدام یک از داروهای زیر در درمان طولانی‌مدت نگهدارندهٔ افراد مبتلا به صرع تونیک - کلونیک یا ناقص (partial) به کار می‌رود و باعث افزایش متابولیسم کبدی بسیاری از داروها از جمله وارفارین و فنی‌توئین می‌شود؟

- الف) بوسپیرون
 ب) کلونازپام
 ج) اسزوپیکلون
 د) فنوباریتال
 ه) تریازولام

۹. یک بیمار مبتلا به نارسایی کبدی، به منظور جراحی بستری شده است. از لورازپام یا اکسازپام می‌توان برای آرامبخشی قبل از بیهوشی در این بیمار استفاده کرد، بدون آن‌که نگران تضعیف شدید CNS باشیم، زیرا این داروها:

الف) به طور فعال در توبول پروگزیمال کلیه ترشح می‌گردد.

ب) در خارج کبد کنژوگه می‌شود.

ج) از طریق ریه‌ها دفع می‌شود.

د) با تجویز نالوکسان می‌توان تأثیر آن را خنثی کرد.

ه) یک ضداضطراب انتخابی شبیه بوسپیرون است.

۱۰. این داروی خواب‌آور، اثر مهار GABA را تشدید

می‌کند، ولی تأثیر ضدتشنج یا شل‌کنندهٔ عضلانی ندارد و اثر ناچیزی بر الگوی خواب دارد. فلومازنیل اثرات آنرا خنثی می‌کند.

- الف) بوسپیرون
 ب) کلردیازپوکساید
 ج) اسزوپیکلون
 د) راملتئون
 ه) فنوباریتال

پاسخ‌ها

۱. مصرف بنزودیازپین‌ها و باریتورات‌ها در اختلالات خواب ناشی از مشکلات تنفسی ممنوع هستند، زیرا باعث اختلال تهویه می‌شوند. در آپنهٔ انسدادی خواب (pickwickian syndrome)، چاقی یک عامل خطر ساز مهم است. بهترین توصیه در رابطه با این بیمار، کاهش وزن است. پاسخ گزینهٔ "ه" است.

۲. علائم ترک در پی مصرف باریتورات‌های کوتاه‌اثر (مانند سکوباریتال) شدیدتر از فنوباریتال است. شیب منحنی دوز - پاسخ بنزودیازپین‌ها کمتر از باریتورات‌ها است. باریتورات‌ها می‌توانند آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم داروها را القاء کنند و نیمه‌عمر سایر داروها را کاهش دهند. فلومازنیل یک آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپین است و از آن برای برطرف کردن سرکوب CNS بوسیلهٔ بنزودیازپین‌ها استفاده می‌گردد. فنوباریتال به عنوان یک اسید ضعیف ($pK_a=7$)، در ادرار قلیایی، عمدتاً به شکل یونیزه یافت می‌شود (غیر پروتون‌دار) و در توبول کلیوی کمتر بازجذب می‌گردد. پاسخ گزینهٔ "ب" است.

۳. بوسپیرون یک ضداضطراب انتخابی است که مشخصات آن، از سایر داروهای خواب‌آور - آرام‌بخش، کاملاً متفاوت می‌باشد. بوسپیرون تأثیر ناچیزی بر شناخت و حافظه دارد؛ این دارو در مصرف هم‌زمان با اتانول باعث تشدید سرکوب CNS نمی‌شود؛ بروز تحمل حداقل است؛ و این دارو خاصیت ایجاد وابستگی ندارد. با این حال، بوسپیرون در اضطراب حاد کاربرد ندارد، زیرا تأثیر درمانی با تأخیر ظاهر می‌گردد. پاسخ گزینهٔ "د" است.

کلونازپام) فعالیت آنزیم‌های کبدی متابولیزه‌کننده‌ی دارو، شامل چندین ایزوزیم سیتوکروم P450 را افزایش می‌دهد این می‌تواند سرعت متابولیسم داروهای تجویزی همزمان را افزایش داده و منجر به کاهش شدت و مدت اثرات آنها شود. پاسخ گزینه "د" است.

۹. حذف اکثر بنزودیازپین‌ها، بعد از متابولیسم کبدی (از جمله توسط ایزوزیم‌های سیتوکروم P450) رخ می‌دهد. در بیمار مبتلا به نارسایی کبدی، احتمال تضعیف شدید CNS، با تجویز لورازپام و اکسازپام کمتر است، زیرا متابولیسم خارج کبدی دارد. بنزودیازپین‌ها از طریق کلیه یا ریه حذف نمی‌شوند. از فلومازنیل برای برطرف کردن تضعیف CNS بوسیله بنزودیازپین‌ها استفاده می‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۱۰. تنها دو دارو از فهرست زیر برای درمان بی‌خوابی استفاده می‌شوند: اسزوپیکلون و راملتئون. اسزوپیکلون، زالپلون و زولپیدم داروهای خواب‌آوری هستند که علی‌رغم تفاوت ساختمانی با بنزودیازپین‌ها، مکانیسم اثر مشابه دارند. با این حال، برخلاف بنزودیازپین‌ها هیچ‌یک از آن دو در درمان تشنج یا اسپاسم عضلانی مفید نیستند. در مقایسه، احتمال تغییر الگوی خواب بوسیله این سه دارو کمتر از بنزودیازپین‌ها است. راملتئون گیرنده‌های ملاتونین را در هسته‌های سوپراکیاسماتیک فعال می‌کند. بوسپرون یک داروی خواب‌آور نیست. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. به نظر می‌رسد اکثر اثرات بنزودیازپین‌ها بر CNS، ناشی از افزایش تأثیر مهاری GABA می‌باشد. بنزودیازپین‌ها با اجرایی از کمپلکس ماکرومولکولی کانال کلر - گیرنده GABA_A تعامل می‌کنند تا باز شدن کانال کلر را افزایش دهند. بنزودیازپین‌ها متابولیسم یا رهاسازی GABA را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند و آگونیست گیرنده GABA نیستند، زیرا مستقیماً با محل اتصال GABA تعامل ندارند. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. در افراد مسن تحت درمان با بنزودیازپین‌ها، احتمال افت فشارخون بسیار بیشتر از افزایش فشارخون است. افراد مسن نسبت به سرکوب CNS بوسیله داروهای خواب‌آور مستعدتر هستند؛ حتی تجویز نصف دوز متداول در بزرگسالان ممکن است باعث خواب‌آلودگی و مشکل در انجام فعالیت‌های سرپایی شود. تضعیف تجمعی CNS ممکن است در پی مصرف هم‌زمان داروهای سرماخوردگی بدون نیاز به نسخه روی دهد و در افرادی که از بنزودیازپین‌ها به عنوان داروی خواب استفاده می‌کنند، قطع ناگهانی مصرف باعث بی‌خوابی و اجهشی می‌شود. تضعیف مهارت‌های روانی - حرکتی و فراموشی ناشی از بنزودیازپین‌ها، با مصرف هم‌زمان نوشیدنی‌های الکلی تشدید می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۶. کاهش جریان خون اعضای حیاتی بدن (از جمله کبد و کلیه) در طی فرآیند پیری روی می‌دهد. این تغییرات ممکن است در تأثیر تجمعی داروهای آرامبخش - خواب‌آور دخیل باشد. با این حال، این تغییرات نمی‌تواند افزایش حساسیت بیماران مسن را به تک‌دوز یک تضعیف‌کننده CNS توجیه کند. به نظر می‌رسد علت آن، تغییرات در عملکرد مغز بدلیل فرآیند پیری باشد. پاسخ گزینه "الف" است.

۷. آلپرازولام و کلونازپام (که لیست نشده است) مؤثرترین بنزودیازپین‌ها در درمان اختلالات پانیک هستند. اسزوپیکلون و فلومازنیل داروهای آرامبخش هستند. از پروپرانولول برای تقلیل فعالیت سمپاتیک در افراد مبتلا به اضطراب صحنه^۱ (Stage fright) استفاده می‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.

۸. فنوباریتال و کلونازپام، هر دو در اختلالات تشنجی استفاده می‌شوند. تجویز طولانی‌مدت فنوباریتال (ولی نه

پاسخ حفظ مهارت: دوز بارگذاری

(فصل ۳ را ببینید)

از آنهایی که نیمه‌عمر ریزایام ۲ روز است، می‌توان چنین فرض کرد که غلظت پلاسمایی دارو ۳ ساعت بعد از مصرف، معادل حداکثر غلظت پلاسمایی می‌باشد. اگر چنین باشد و فراموشی زیستی ۱۰۰٪ فرض شود، آنگاه:

$$\begin{aligned} V_d \times \text{غلظت پلاسمایی} &= \text{دوز مصرفی} \\ &= 2 \text{mg/L} \times 80 \text{L} \\ &= 160 \text{mg} \end{aligned}$$

۱ - performance anxiety: اضطرابی که ممکن است هنگام اجرای برنامه‌ای، مانند سخنرانی، در حضور جمع رخ دهد.

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- داروهای اصلی در هر زیر گروه آرامبخش - خواب‌آور را توضیح دهید.
- ویژگی‌های فارماکوکینتیک اصلی داروهای آرامبخش - خواب‌آور را که معمولاً برای درمان اختلالات اضطرابی یا خواب تجویز می‌شوند شرح دهید.
- مکانیسم‌های عملکرد پیشنهادی بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها، و زولپیدم را شرح دهید.
- اثرات فارماکودینامیک داروهای اصلی آرامبخش - خواب‌آور و کاربردهای بالینی و عوارض جانبی آن‌ها را ذکر کنید.
- ویژگی‌های متمایز بوسپیرون، زولپیدم، اِسزوپیکلون، راملتئون و زالپلون و زولپیدم را شرح دهید.
- علایم بالینی و روش‌های درمانی بیش‌مصرف داروهای خواب‌آور - آرامبخش، و روش ترک وابستگی فیزیولوژیک به آن‌ها را شرح دهید.

جدول خلاصه داروها: داروهای آرامبخش - خواب‌آور

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و سمیت	تداخلات دارویی
بنزودیازپین‌ها				
آلپرازولام	به زیر واحدهای گیرنده	وضعیت‌های اضطرابی	متابولیسم کبدی؛ دارای	بسط اثرات
کلردیازپوکساید	GABA _A متصل	حاد، حملات پانیک،	متابولیت‌های فعال.	تضعیف‌کنندگی روی
کلرازپات	می‌شوند تا باز شدن	اختلال اضطرابی	اثرات تجمعی تضعیف	CNS؛ تحمل، قابلیت
کلونازپام	کانال کلر را تسهیل	فراگیر، بی‌خوابی؛	CNS بسیاری از	ایجاد وابستگی
دیازپام	کنند؛ غش را	شل کردن عضله	داروها.	
فلورازپام	هیپرلاریزه می‌کنند	اسکلزی؛ اختلالات	نیمه عمر: ۲ تا ۴ ساعت	
لورازپام		تشنجی		
میدازولام، غیره				

آنتاگونیست بنزودیازپین

فلومازینیل	آنتاگونیست جایگاه‌های	درمان مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها	به شکل وریدی	برآشفته‌گی، سردرگمی؛ احتمال سندرم قطع دارو
	اتصال بنزودیازپین روی گیرنده GABA _A		نیمه عمر کوتاه	

باربیتورات‌ها

آمو باربیتال	به جایگاه‌های اتصالی	بی‌هوشی (تیوپنتال)؛	فعال از راه خوراکی؛	بسط اثرات تضعیف
پوتاباربیتال	گیرنده GABA _A	بی‌خوابی و آرام‌بخشی	متابولیسم کبدی؛ القای	CNS؛ تحمل؛ قابلیت
پنتوباربیتال	(متمایز از جایگاه‌های	(سکوباربیتال)؛	متابولیسم بسیاری از	ایجاد وابستگی بیشتر
فنوباربیتال	اتصالی	اختلالات تشنجی	داروها	از بنزودیازپین‌هاست
سکوباربیتال	بنزودیازپین‌ها) متصل	(فنوباربیتال)	نیمه عمر: ۴ تا ۶۰ ساعت	
تیوپنتال	می‌گردد؛ باز شدن کانال کلر را تسهیل می‌کند			

جدول خلاصه داروها: داروهای آرامبخش-خواب‌آور (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	داروهای کم‌تکیه و سمیت	تداخلات دارویی
---------	-------------	---------------	------------------------	----------------

خواب‌آورهای جدید

زالیپلون	به جایگاه‌های اتصالی $GABA_A$ گیرنده	اختلالات خواب، به ویژه وقتی شروع خواب دچار تأخیر است	فعال از راه خوراکی، سوپسترای P450، اثرات تجمعی تضعیف CNS با اتانول و سایر تضعیف‌کننده‌های CNS	بسط اثرات تضعیف CNS؛ قابلیت ایجاد وابستگی
زولپیدم	متصل می‌گردد (نزدیک جایگاه اتصالی بنزودیازپین‌ها)؛ باز شدن کانال کلر را تسهیل می‌کند		نیمه عمر کوتاه	

آگونیست گیرنده ملاتونین

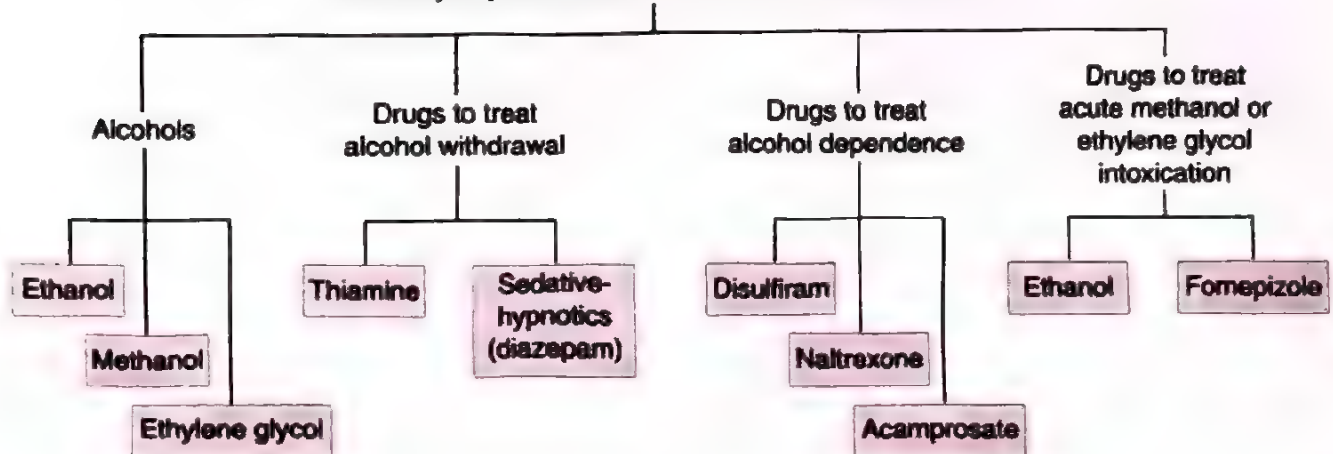
راملتون	گیرنده‌های MT_1 و MT_2 در هسته‌های فوق‌کیاسمی را فعال می‌کند	اختلالات خواب، به ویژه وقتی شروع خواب دچار تأخیر است، داروی اعتیادآور تلقی نمی‌شود	فعال از راه خوراکی؛ در اثر متابولیسم با CYP1A2 متابولیت‌های فعال تشکیل می‌دهد؛ فلووکسامین متابولیسم آن را مهار می‌کند	سرگیجه، خستگی، تغییرات غدد درون‌ریز
---------	--	--	---	-------------------------------------

آگونیست 5-HT

بوسپیرون	آگونیست نسبی گیرنده‌های 5-HT و احتمالاً گیرنده‌های D_2	اختلال اضطرابی فراگیر	فعال از راه خوراکی؛ متابولیت فعال تشکیل می‌دهد؛ با القا کننده‌ها و مهارکننده‌های CYP3A4 تداخل دارد؛ نیمه عمر کوتاه	ناراحتی گوارشی، تاکیکاردی؛ گزگز
----------	--	-----------------------	--	---------------------------------

اتانول (یک داروی آرامبخش - خواب آور) مهمترین الکل مورد توجه در فارماکولوژی است. کاربردهای بالینی آن محدود است، ولی سوء مصرف آن، مسؤول مشکلات عدیده پزشکی و اقتصادی - اجتماعی می باشد. سایر الکل هایی که در سم شناسی اهمیت دارند، عبارتند از متانول و اتیلن گلیکول. چندین داروی مهم که در این فصل مورد بحث قرار می گیرند برای پیشگیری از سندرم بالقوه تهدید کننده حیات قطع الکل، درمان الکلیسم مزمن، یا درمان مسمومیت حاد با متانول و اتیلن گلیکول مورد استفاده قرار دارند.

Clinically important alcohols and their antagonists



اتانول

است، یعنی ظرفیت ثابتی برای متابولیسم اتانول به میزان $10-15 \text{ g/h}$ وجود دارد. متابولیسم اتانول در دستگاه گوارش زنان کمتر از مردان است. تنوع ژنتیکی در آنزیم ADH بر سرعت متابولیسم اتانول و استعداد ابتلا به اختلالات ناشی از مصرف الکل اثر می گذارد.

۲. سیستم میکروزومی اکسید کننده اتانول (MEOS) — در سطوح خونی اتانول بالاتر از 100 mg/dL ، سیستم اکسیداز میکروزومی کبد با عملکرد مختلط که اکثر واکنش های متابولیسم دارویی مرحله ۱ را تسهیل (کاتالیز) می کند (به فصل ۲ مراجعه کنید) نقش عمده ای در متابولیسم اتانول ایفا خواهد کرد (شکل ۱-۲۳). مصرف دراز مدت اتانول

الف) فارماکوکینتیک

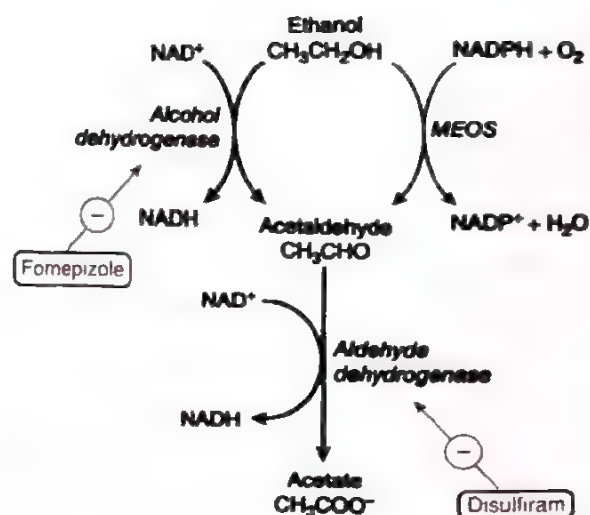
اتانول پس از مصرف، به سرعت و کاملاً جذب می شود؛ سپس در اکثر بافت های بدن توزیع می شود و حجم توزعی آن معادل آب کامل بدن است $(0.5-0.7 \text{ L/kg})$. دو سیستم آنزیمی، اتانول را به استالدهید تبدیل می کنند (شکل ۱-۲۳).

۱. الکل دهیدروژناز (ADH) — این آنزیم سیتوزولی وابسته به NAD^+ عمدتاً در کبد و روده یافت می شود و مسؤول متابولیسم دوز پایین تا متوسط اتانول است. به دلیل ذخیره محدود کوآنزیم NAD^+ ، این واکنش از کینتیک درجه صفر

واژه‌های کلیدی

نوعی اختلال مصرف الکل که با مصرف اجباری اتانول در وضعیت‌های خطرناک (مثلاً رانندگی، همراه با سایر داروهای تضعیف‌کننده CNS) یا علیرغم وجود نتایج وخیم در اثر مصرف اتانول مشخص می‌شود.	سوء مصرف الکل
نوعی اختلال مصرف الکل که با سوء مصرف الکل همراه با وابستگی فیزیکی به اتانول مشخص می‌شود.	وابستگی به الکل
سندرم ویژه‌ای با علائم بی‌خوابی، لرزش، برآشفته‌گی، تشنج، و ناپایداری دستگاه عصبی خودمختار که در افرادی که وابستگی فیزیکی به اتانول دارند، پس از محرومیت از آن رخ می‌دهد.	سندرم ترک الکل
شکل شدید سندرم ترک الکل که علائم بالینی اصلی آن، تعریق، لرزش، سردرگمی، و توهم می‌باشند.	دلیریوم ترمنس (DTs)
سندرمی شامل بدریختی جمجمه‌ای - صورتی، نقایص قلبی و عقب‌ماندگی ذهنی که از عوارض تراژونیک مصرف اتانول در دوران بارداری است.	سندرم جنین الکلی
سندرمی شامل آتاکسی، سرگیجی، و فلج عضلات خارج چشمی که در اثر الکلیسم مزمن و کمبود تیامین رخ می‌دهد.	سندرم ورنیکه - کورساکوف

استالیدی که از اکسیداسیون اتانول چه از طریق ADH و چه از طریق MEOS به دست می‌آید، به سرعت توسط آلدئید دهیدروژناز به استات تبدیل می‌شود؛ آلدئید دهیدروژناز یک آنزیم میتوکندریایی در کبد و بسیاری از بافت‌های دیگر است. دی‌سولفیرام و سایر داروها نظیر مترونیدازول، داروهای خوراکی کاهنده قند خون، و برخی سفالوسپورین‌ها، آلدئید دهیدروژناز را مهار می‌کنند. برخی افراد (عمدتاً آسیایی‌ها) مبتلا به کمبود ژنتیکی آلدئید دهیدروژناز هستند و ممکن است حتی در پی مصرف مقدار کمی اتانول، در اثر تجمع استالیدی، دچار برافروختگی و تهوع شوند.



ب) اثرات حاد

۱. CNS - مهم‌ترین اثرات حاد اتانول بر CNS عبارتند از: آرامبخشی، مهارگسیختگی^۱، اختلال در قضاوت، اختلال در تکلم، و آتاکسی. به نظر می‌رسد در افرادی که تحمل پیدا نکرده‌اند هرگاه سطح خونی اتانول به ۶۰-۸۰ mg/dL برسد، توان رانندگی مختل می‌شود. سطح خونی ۱۶۰-۱۲۰ mg/dL معمولاً باعث مستی واضح می‌شود. سطح خونی بالاتر از ۳۰۰ mg/dL ممکن است باعث از دست دادن هوشیاری، کوما، و گاه سرکوب تنفسی و قلبی - عروقی مرگبار شود. سطح خونی بالاتر از ۵۰۰ mg/dL معمولاً کشنده است. افراد معتاد به الکل که به اثرات اتانول تحمل دارند می‌توانند در

شکل ۱-۲۳. متابولیسم اتانول توسط الکل دهیدروژناز (ADH) و سیستم میکروزومی اکسیدکننده اتانول (MEOS). الکل دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز به ترتیب توسط فومه‌پیزول (fomepizole) و دی‌سولفیرام مهار می‌شوند.

تولید آنزیم‌های سیتوکروم P450 را القا کرده و فعالیت MEOS را افزایش می‌دهد؛ این افزایش ممکن است مسؤول ایجاد بخشی از تحمل به اتانول باشد. ایزوفرمی از سیتوکروم P450 که اتانول آن را القا می‌کند - 2E1 (به جدول ۳-۴ مراجعه کنید) - استامینوفن را به یک متابولیت سمی برای کبد تبدیل می‌کند.

1- loss of inhibition

در دیواره دستگاه گوارش، در پی مصرف زیاد و درازمدت اتانول روی می‌دهد و ممکن است باعث اختلال جذب و تشدید کمبودهای تغذیه‌ای شود. سوءمصرف درازمدت الکل، خطر پانکراتیت را به شدت افزایش می‌دهد.

۴. CNS - نوروپاتی محیطی شایع‌ترین اختلال عصبی در سوءمصرف مزمن الکل است. با شیوع کمتر، کمبود تیامین - همراه با سوءمصرف اتانول - موجب سندرم ورنیکه - کورساکوف^۱ می‌شود که مشخصه آن، آتاکسی، سردرگمی و فلج عضلات خارج چشمی است. درمان فوری با تیامین تزریقی، برای پیشگیری از اختلال دایمی حافظه که به سایکوز کورساکوف معروف است، ضروری است.

۵. دستگاه درون‌ریز - بزرگی پستان‌ها، آتروفی بیضه و احتباس نمک روی می‌دهد که تا حدی در اثر تغییر متابولیسم استروئیدها در کبد سیروتیک است.

۶. دستگاه قلبی - عروقی - مصرف بیش از حد و مزمن اتانول، میزان بروز فشارخون بالا، کم‌خونی، و کاردیومیوپاتی اتساعی را افزایش می‌دهد. مصرف یکباره مقادیر زیاد برای چندین روز (میگساری) می‌تواند باعث آریتمی شود. با این حال، مصرف مقادیر متوسط اتانول (۱۵-۱۰ گرم در روز) ممکن است سطح HDL را بالا برده و در مقابل بیماری عروق کرونر محافظت‌کننده باشد.

۷. سندرم جنین الکلی - مصرف اتانول در دوران بارداری، اثرات تراتوژن ایجاد می‌کند، از جمله عقب‌ماندگی ذهنی (شایع‌ترین عارضه)، اختلال در رشد، میکروسفالی، و کاهش رشد بخش میانی صورت.

۸. نئوپلازی - اتانول یک کارسینوژن اولیه نیست، ولی مصرف درازمدت آن، با افزایش میزان بروز بیماری‌های نئوپلاستیک در مجرای گوارشی و افزایش مختصر کارسینوم پستان همراه است.

سطوح خونی بسیار بالاتر نسبت به کسانی که گهگاه مشروب می‌خورند، تقریباً به طور طبیعی به فعالیت خود ادامه دهند. تضعیف مضاعف CNS در مصرف هم‌زمان الکل با تعداد پرشماری از داروهای تضعیف CNS مانند داروهای آرامبخش - خواب‌آور، آگونیستهای اپیوئید، و بسیاری از داروهایی که گیرنده‌های موسکارتینی و هیستامینی H₁ را بلوک می‌کنند، رخ می‌دهد. مکانیسم مولکولی اثرات پیچیده اتانول بر CNS به طور کامل روشن نیست. گیرنده‌های اختصاصی برای اتانول شناسایی نشده‌اند، بلکه به نظر می‌رسد که اتانول عملکرد تعدادی از پروتئین‌های پیام‌رسان را تغییر می‌دهد. اتانول، تأثیر GABA را بر گیرنده‌های GABA_A تسهیل و تأثیر فعال‌کنندگی گلوتمات بر گیرنده‌های NMDA (N - متیل - D - آسپاراتات) را مهار می‌کند و فعالیت آدنیلیل سیکلاز، فسفولیپاز C و کانال‌های یونی را تغییر می‌دهد.

۲. سایر دستگاه‌های بدن - اتانول - حتی در غلظت‌های خونی پایین - قلب را به شدت تضعیف می‌کند. عضله صاف عروق شل می‌شود که با اتساع عروق و گاه هیپوترمی شدید همراه است.

پ) اثرات درازمدت

۱. تحمل و وابستگی - تحمل عمدتاً در اثر سازگاری CNS و تا حدی به دلیل افزایش سرعت متابولیسم اتانول می‌باشد. تحمل متقاطع به سایر داروهای آرامبخش - خواب‌آوری که روی فعالیت GABA اثر می‌گذارند (مانند بنزودیازپین‌ها و باریتوراتها) به وجود می‌آید. هم وابستگی روانی و هم وابستگی فیزیکی شدید است.

۲. کبد - بیماری کبدی شایع‌ترین عارضه سوءمصرف مزمن الکل است. از دست رفتن پیشرونده عملکرد کبدی با کبد چرب رخ می‌دهد و به سمت اختلالات برگشت‌ناپذیر (هپاتیت، سیروز، نارسایی کبد) پیشرفت می‌کند. اختلال عملکرد کبد اغلب در زنان شدیدتر از مردان است؛ همچنین در افراد آلوده به ویروس هپاتیت B یا C شدیدتر می‌باشد.

۳. دستگاه گوارش - تحریک، التهاب، خونریزی و اسکار

می باشد. چندین ناقل عصبی در CNS به عنوان هدف داروهای پیشنهاد شده که ولع به الکل را کاهش می دهند. تأثیر **نالترکسون** (آنتاگونیست اوبیوئید) در برخی بیماران ثابت شده که مکانیسم آن احتمالاً کاهش تأثیر پپتیدهای اوبیوئیدی درونزاد در مغز است (فصول ۳۱ و ۳۲). داروی دیگری که توسط FDA برای درمان الکلیسم تأیید شده، **آکامپروسات**^۲ (یک آنتاگونیست گیرنده NMDA برای گلوتامات) می باشد. در برخی برنامه های درمانی، از دی سولفیرام (مهارکننده آلدئید دهیدروژناز) برای کمک به این بیماران استفاده می شود. اگر بیمار تحت درمان با دی سولفیرام، به مصرف الکل ادامه دهد، تجمع استالددید موجب تهوع، سردرد، برافروختگی و افت فشارخون می شود (شکل ۱-۲۳).

سایر الکل ها

(الف) متانول

متانول (الکل چوب)، یکی از مواد تشکیل دهنده شیشه شوی اتومبیل و "الکل جامد"، گاهی اوقات به عمد مصرف می شود. مسمومیت ناشی از متانول ممکن است باعث اختلال دید، ناراحتی گوارشی، تنگی نفس، از دست دادن هوشیاری و کما شود. متانول در بدن به فرمالدئید و اسید فرمیک تبدیل می شود که می تواند باعث اسیدوز شدید، آسیب شبکیه و نابینایی شود. تشکیل فرمالدئید با تجویز وریدی سریع فومپیزول^۳، یک مهارکننده الکل دهیدروژناز، یا اتانول که به صورت رقابتی اکسیداسیون متانول با الکل دهیدروژناز را مهار می کنند کاهش می یابد (شکل ۲-۲۳).

(ب) اتیلن گلیکول

تماس صنعتی با اتیلن گلیکول (استنشاقی یا جذب پوستی) یا مصرف خوراکی (نوشیدن ضدیخ) موجب اسیدوز شدید و آسیب کلیوی می شود که ناشی از تبدیل اتیلن گلیکول به اسید اگزالیک است. درمان فوری با فومپیزول وریدی یا اتانول ممکن است از تشکیل این متابولیت سمی پیشگیری کند یا آن را کند نماید (شکل ۲-۲۳).

۹. **دستگاه ایمنی** — سوء مصرف مزمن الکل اثرات پیچیده ای بر دستگاه ایمنی دارد، زیرا التهاب را در کبد و لوزالمعده افزایش می دهد و عملکرد دستگاه ایمنی را در سایر بافتها مهار می کند. مصرف زیاد الکل، خطر پنومونی عفونی را افزایش می دهد.

حفظ مهارت: نیمه عمر حذفی

(فصل ۱ را ببینید)

هر قدر "صدر تا زیل" اطلاعات دارویی مقلد را بررسی کنید، نمی توانید نیمه عمر حذفی اتانول را پیدا کنید چه توییدی برای آن دارید؟ به پاسخ در پایان این فصل مراجعه کنید.

ت) درمان مسمومیت حاد و مزمن با الکل

۱. **تضعیف شدید CNS** — در درمان هر فرد مبتلا به مسمومیت حاد اتانول، توجه به علائم حیاتی و پیشگیری از آسپیراسیون متعاقب استفراغ لازم است. تجویز دکستروز داخل وریدی، یک درمان استاندارد است. تجویز تیامین برای پیشگیری از سندرم ورنیکه — کورساکوف می باشد و اصلاح الکترولیت ها نیز ممکن است لازم باشد.

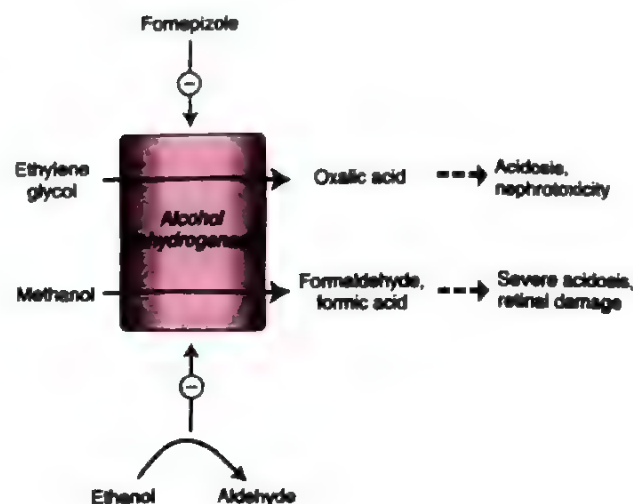
۲. **سندرم ترک الکل** — در افراد معتاد به الکل، قطع مصرف می تواند سندرم ترک را ایجاد کند که با بی خوابی، لرزش، اضطراب، و در موارد شدید، تشنج های تهدیدکننده حیات و دلیریوم ترمنس^۱ همراه است. اثرات محیطی عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال و آریتمی. درمان سندرم ترک مشتمل است بر تجویز تیامین، اصلاح اختلالات الکترولیتی، و استفاده از یک داروی آرامبخش — خواب آور. بنزودیازپین طولانی اثر (مانند دیازپام، کلردیازپوکساید) ترجیح داده می شود مگر آن که بیمار اختلال عملکرد کبد داشته باشد، که در این حال یک بنزودیازپین کوتاه اثر با یک روند متابولیکی ساده تر (مانند لورازپام) ترجیح داده می شود.

۳. **درمان اعتیاد به الکل** — الکلیسم یک معضل پیچیده اجتماعی — پزشکی است که میزان عود آن، بسیار زیاد

1- delirium tremens

2- acamprosate

3- fomepizole



شکل ۲-۲۳. اکسیداسیون اتیلن گلیکول و متانول توسط الکل دهیدروژناز (ADH) به تولید متابولیت‌هایی می‌انجامد که سمیت شدیدی دارند. فومپیزول (یک مهارکننده ADH) در مسمومیت با متانول یا اتیلن گلیکول تجویز می‌شود تا سرعت تشکیل متابولیت‌های سمی این الکل‌ها کاهش یابد. اتانول (سوبسترای ترجیحی ADH) جایگزینی برای فومپیزول است.

سوالات

۱. یک مرد ۴۵ ساله و نسبتاً چاق، در طی ۷۲ ساعت اخیر میزان زیادی الکل مصرف کرده است. این برخلاف مصرف متداول، یعنی ۱ لیوان در روز بوده است. تنها بیماری زمینه‌ای این فرد، افزایش خفیف فشار خون بوده که با مصرف متوپرولول به خوبی تحت کنترل بوده است. با توجه به این شرح حال، بیشترین خطری که این فرد را تهدید می‌کند، کدام است؟

الف) پنومونی باکتریایی

ب) آریتمی قلبی

ج) هیپرترمی

د) تشنجات تونیک - کلونیک

ه) سندرم ورنیکه - کورساکوف

۲. یک مرد ۴۲ ساله معتاد به الکل، در حالت گیجی و دلیریوم، به اورژانس آورده شده است. او به آتاکسی تنه‌ای و افتالموپلژی دچار شده است. تجویز فوری کدام دارو همراه با دیازپام لازم است؟

الف) کلردیازپوکساید

ب) دی‌سولفیرام

ج) اسید فولیک

د) گلوکز آمین

ه) تیامین

۳. سیستم اکسیدکننده میکروزومی اتانول وابسته به سیتوکروم P450 (MEOS)، به احتمال زیاد در هنگام کاهش غلظت کدام ماده به اوج فعالیت می‌رسد؟

الف) استالیدید

ب) اتانول

ج) NAD^+

د) $NADPH$

ه) اکسیژن

۴. یک دانشجوی جوان (با وزن ۷۰ کیلوگرم) در یک مهمانی، مقداری نوشیدنی الکلی را به سرعت مصرف کرده به طوری که سطح خونی اتانول به 500mg/dL رسیده است. اگر فرض کنیم که این مرد جوان تحمل به اتانول نداشته است، وضعیت کنونی او چگونه می‌باشد؟

الف) قادر به راه رفتن، اما نه بر روی خط راست

ب) هوشیار و قادر به رانندگی

ج) در حالت کما و نزدیک به مرگ

د) خواب‌آلوده و توأم با افزایش زمان‌های واکنش

ه) قدری مست

۵-۶: یک مرد میانسال بی‌خانمان در حالت مسمومیت به اورژانس مراجعه کرده است. رفتار او مهار نشده و خشن است. بیمار بیان می‌کند که چند ساعت پیش در حدود نیم لیتر مایع قرمز رنگ مصرف کرده است که دوستانش برای "سرخوش شدن" از آن استفاده می‌کردند. او از اختلال دید شکایت دارد و می‌گوید که "گویا در طوفان برف" قرار دارد. نفس او بوی فرمالدئید می‌دهد. او اسیدوتیک است.

۵. بیمار به احتمال زیاد، کدام ماده زیر را مصرف کرده است؟

الف) اتانول

ب) اتیلن گلیکول

ج) ایزوپروپانول

د) هگزان

ه) متانول

- الف) آگونیسست گیرنده α_1 آدرنرژیک
 ب) آگونیسست گیرنده‌های سروتونین
 ج) آنتاگونیسست گیرنده β_2 آدرنرژیک
 د) آنتاگونیسست گیرنده اویپوئید
 ه) مهارکننده سیکلواکسیژناز

پاسخ‌ها

۱. مصرف منظم الکل توسط این مرد در حدی نیست که وی در معرض عواقب درازمدتی نظیر سندرم ورنیکه - کورساکوف، افزایش استعداد ابتلا به پنومونی باکتریال، یا تشنج‌های ترک الکل قرار گیرد. این الگوی «میگساری» او را در معرض خطر آریتمی قلبی قرار می‌دهد. پاسخ گزینه «ب» است.
۲. این بیمار علائم آنسفالوپاتی ورنیکه دارد، از جمله دلیریوم، اختلال در راه رفتن، و فلج عضلات خارجی چشم. بیماری در اثر کمبود تیامین روی می‌دهد، ولی بندرت در غیاب الکلیسم دیده می‌شود. تجویز دیازپام برای پیشگیری از سندرم ترک الکل است. گلوکزآمین عمدتاً برای آرتريت همراه با درد به کار می‌رود. پاسخ گزینه «ه» است.
۳. سیستم میکروزومی اکسیدکننده اتانول (MEOS) عمدتاً در غلظت‌های خونی نسبتاً بالای اتانول (بیش از ۱۰۰ mg/dL) به متابولیسم آن کمک می‌کند، زیرا در این حالت ظرفیت مسیر الکل دهیدروژناز به دلیل کمبود NAD^+ ، اشباع شده است. بنابراین، سیستم MEOS اغلب زمانی عمل می‌کند که غلظت NAD^+ پایین باشد. $NADPH$ و اکسیژن، کوفاکتورهای واکنش‌های MEOS هستند. ظاهراً غلظت استالدئید بر سرعت واکنش‌های ADH یا MEOS اثری ندارد. پاسخ گزینه «ج» است.
۴. سطح خونی الکل در این فرد بسیار بالاست و احتمال دارد در فردی که فاقد تحمل به الکل است منجر به کوما و احتمالاً مرگ در اثر ایست تنفسی گردد. پاسخ گزینه «ج» است.
۵. رفتار مهارنشده یکی از تظاهرات زودرس مسمومیت با اتانول و الکل‌های دیگر است، نه مصرف حلال‌ها (مانند هگزان). همچنین اختلالات چشمی مانند نیستاگموس

۶. پس از ارزیابی و تثبیت وضعیت راه هوایی، تنفس، و گردش خون بیمار، فوم‌پیزول از راه وریدی تجویز می‌شود. هدف از تجویز فوم‌پیزول کدام است؟
 الف) افزایش سرعت حذف مایع سمی که بیمار مصرف کرده است
 ب) مقابله با اسیدوز
 ج) مهار تولید متابولیت سمی
 د) پیشگیری از تشنج در اثر ترک مصرف الکل
 ه) آرامبخشی بیمار
۷. مصرف منظم مقادیر متوسط یا زیاد الکل، خطر آسیب کبدی را در پی مسمومیت با استامینوفن افزایش می‌دهد، زیرا اتانول:
 الف) متابولیسم استامینوفن را مسدود می‌کند
 ب) باعث کمبود تیامین می‌شود
 ج) استامینوفن را از پروتئین‌های پلاسمایی جدا می‌کند
 د) آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو را القا می‌کند
 ه) پاکسازی کلیوی استامینوفن را مهار می‌کند
۸. یک زن ۲۳ ساله باردار و معتاد به الکل، در مراحل اولیه زایمان به اورژانس مراجعه کرده است. او در طول دوران بارداری خود، مقادیر زیادی الکل مصرف کرده است. نوزاد او در معرض خطر کدام یک از ناهنجاری‌های زیر است؟
 الف) دستگاه تناسلی خارجی مبهم در نوزاد مذکر و دستگاه تناسلی خارجی سالم در نوزاد مؤنث
 ب) بسته نشدن سپتوم دهلیزی یا بطنی
 ج) ناهنجاری اندامها یا انگشتان
 د) عقب‌ماندگی ذهنی و ناهنجاری‌های جمجمه - صورت
 ه) عدم رشد ریه‌ها
۹. اگر اتانول و دی‌سولفیرام توأم مصرف شوند، تهوع و افت فشار خون در اثر تجمع کدام ماده روی می‌دهد؟
 الف) استالدئید
 ب) استات
 ج) متانول
 د) $NADH$
 ه) پیرووات
۱۰. برای رفع ولع زیاد افراد در جریان ترک اعتیاد به الکل، کدام دارو توصیه می‌شود؟

این آنزیم استالیدی را به استات تبدیل می‌کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. نالترکسون که یک مهارکننده رقابتی گیرنده اُپیوئید است، ولع به الکل را در جریان ترک اعتیاد به الکل کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "د" است.

پاسخ حفظ مهارت: نیمه عمر حذفی

(فصل ۱ را ببینید)

در اطلاعات دارویی مقلف، مطلبی درباره نیمه عمر حذفی اتانول نمی‌یابید، زیرا یک مقدار ثابت نیست. حذف اتانول از کینتیک درجه صفر تبعیت می‌کند، زیرا این دارو - صرف نظر از غلظت آن در خون - با سرعت ثابت متابولیزه می‌شود (فصل ۱۳). رابطه فارماکوکینتیک بین نیمه عمر حذفی، حجم توزیع و پاکسازی عبارتست از:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

که رابطه فوق در مورد اتانول کاربرد ندارد، سرعت متابولیسم آن ثابت است، ولی پاکسازی آن با افزایش غلظت هونی، کاهش می‌یابد. رابطه بین غلظت هونی اتانول و زمان، خطی است، نه توانی.

افقی و دوبینی، یک یافته شایع در مسمومیت با الکل‌ها است، ولی شکایت بیمار از "جرقه‌های نور سفید" یا "طوفان برف"، کاملاً به نفع مسمومیت متانول است. در برخی افراد، بوی فرمالدئید ممکن است از نفس استشمام شود. در این بیمار باید در اسرع وقت، سطح خونی متانول را تعیین کرد. پاسخ گزینه "ه" است.

عمر در افراد مشکوک به مسمومیت با متانول، تجویز وریدی فومپیزول، تولید متابولیت‌های سمی متانول (توسط ADH) را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.

۷. مصرف مزمن اتانول، ایزوزیم 2E1 از سیتوکروم P450 را القا می‌کند که استامینوفن را به یک متابولیت سمی تبدیل می‌کند. به نظر می‌رسد که همین فرآیند، علت افزایش آسیب‌پذیری افراد معتاد به الکل، به سمیت کبدی استامینوفن می‌باشد. پاسخ گزینه "د" است.

۸. نوزاد این زن در معرض خطر سندرم جنین الکلی است که مشخصات آن عبارتند از: عقب‌ماندگی ذهنی، ناهنجاری‌های سر و صورت، و اختلال رشد. این سندرم سردهسته علل عقب‌ماندگی ذهنی است. پاسخ گزینه "د" است.

۹. تهوع، افت فشار خون و احساس ناخوشی در پی مصرف همزمان الکل و دی‌سولفیرام، ناشی از تجمع استالیدی است. دی‌سولفیرام استالیدی دهیدروژناز را مهار می‌کند.

احکام یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مسیرهای بیوشیمیایی متابولیسم اتانول را ترسیم کرده و محل اثر فومپیزول و دی‌سولفیرام را نشان دهید.
- ویژگی‌های شاخص فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک اتانول را شرح دهید.
- در فردی که تحمل به الکل پیدا نکرده، رابطه سطوح خونی الکل با اثر مصرف یکبار الکل بر تضعیف مغزی را شرح دهید.
- عوارض جانبی مصرف درازمدت اتانول را نام ببرید.
- سندرم جنین الکلی را توضیح دهید.
- درمان بیش مصرف اتانول را شرح دهید.
- دارودرمانی سندرم ترک الکل و اختلال سوء مصرف به الکل را توضیح دهید.
- عوارض و درمان مسمومیت حاد متانول و اتیلن گلیکول را شرح دهید.

جدول خلاصه داروها: الکلیها

زیرگروه	سازوکار اثر	طریقہ استعمال	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات دارویی
---------	-------------	---------------	---------------	-------------------------

الکلیها

اثرات متعدد روی گیرنده‌های عصب - رسانه‌ها، کانال‌های یونی، و مسیرهای پیام‌دهی	پادزهر مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول	متابولیسم درجه صفر، مدت اثر بستگی به دوز دارد	سمیت: حاد، تضعیف CNS و نارسایی تنفسی. مزمن، آسیب بسیاری از دستگاه‌ها از جمله کبد، پانکراس، دستگاه گوارش، دستگاه عصبی محیطی و مرکزی. تداخلات: القای CYP2E1؛ افزایش تبدیل استامینوفن به متابولیت سمی
---	--	---	--

متانول: مسمومیت باعث ایجاد سطوح سمی فورمات می‌گردد که دلیل اختلالات شاخص بینایی به علاوه کوما، تشنج، اسیدوز، و مرگ ناشی از نارسایی تنفسی است.

اتیلن گلیکول: مسمومیت باعث ایجاد آلدئیدهای سمی و اگزالات می‌گردد که دلیل آسیب به کلیه و اسیدوز شدید می‌باشند.

داروهای مورد استفاده در ترک حاد الکلی

دیازپام	آگونست گیرنده BDZ که فعال‌شدن گیرنده‌های GABA _A توسط GABA را تسهیل می‌کند	پیشگیری و درمان سندرم ترک ناگهانی الکلی؛ فصل ۲۲ را ببینید	فصل ۲۲ را ببینید	فصل ۲۲ را ببینید
---------	--	--	------------------	------------------

سایر بنزودیازپین‌های طولانی اثر و باریتورات‌ها نیز مؤثر هستند (فصل ۲۲ را ببینید)

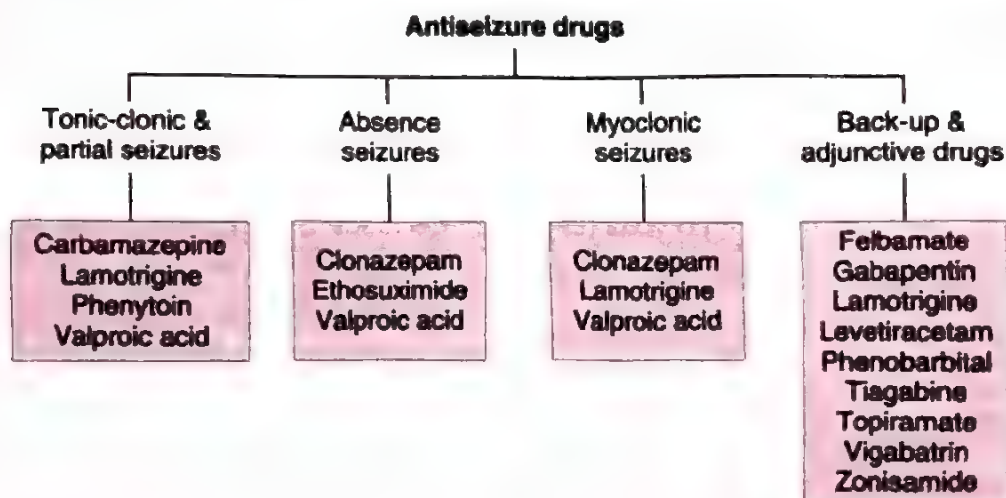
تیامین (ویتامین B ₁)	ویتامین ضروری که برای تولید کوآنزیم تیامین پیروفسفات مورد نیاز است	به بیمارانی که مشکوک به الکلسم هستند به منظور پیشگیری از سندرم ورنیکه - کورساکوف تجویز می‌شود	تزیقی	ندارد
-------------------------------------	---	--	-------	-------

جدول خلاصه داروها: الکلیها (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت / تداخلات دارویی
داروهای مورد استفاده در الکلیسم مزمن				
نالترکسون	آنتاگونیست رقابتی غیرانتخابی گیرنده‌های اپیوئید	کاهش خطر اعتیاد مجدد در افراد مبتلا به الکلیسم	به شکل خوراکی یا فرآورده تزریقی طولانی اثر در دسترس است (فصول ۳۱ و ۳۲)	اثرات گوارشی و سمیت کبدی؛ واکنش ترک را در افرادی که به طور فیزیکی وابسته به اپیوئیدها هستند تسریع خواهد کرد
آکامپروسات	اثرات ناشناخته آنتاگونیستی روی گیرنده NMDA و آگونیستی روی گیرنده $GABA_A$	کاهش خطر اعتیاد مجدد در افراد مبتلا به الکلیسم	خوراکی	اثرات گوارشی و بثورات پوستی
دی‌سولفیرام	آلدئید دهیدروژناز را مهار می‌کند؛ طی مصرف اتانول باعث تجمع آلدئید می‌شود	مانع اعتیاد مجدد در افراد مبتلا به الکلیسم	خوراکی	به خودی خود اثر اندکی دارد ولی در صورت ترکیب با اتانول باعث برافروختگی، سردرد، تهوع، استفراغ، و افت فشارخون شدید می‌شود
داروهای مورد استفاده در مسمومیت حاد با متانول یا اتیلن گلیکول				
فومبیزول	الکل دهیدروژناز را مهار می‌کند؛ از تبدیل متانول و اتیلن گلیکول به متابولیت‌های سمی جلوگیری می‌کند	مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول	تزریقی	سردرد، تهوع، سرگیجه، واکنش‌های نادر آلرژیک
اتانول: تمایل اتصال بیشتر به الکل دهیدروژناز؛ برای کاهش تولید محصولات سمی به کار می‌رود.				

داروهای ضد تشنج

صرع به گروهی از سندرمهای مزمن اطلاق می‌شود که با عود تشنجهای همراه هستند (تشنج دوره محدودی از تخلیه غیرطبیعی نورونهای مغزی می‌باشد). داروهای ضد تشنج مؤثر، - هر کدام به درجاتی - چنین فعالیت غیرطبیعی نورونها را به صورت انتخابی سرکوب می‌کنند. با این حال، مکانیسم اثر و کارایی آنها در انواع مختلف اختلالات تشنجی، تفاوت دارد.



فارماکوکینتیک

دارند. مقاومت به داروهای ضد صرع ممکن است ناشی از افزایش بیان ناقل‌های دارویی در سد خونی - مغزی باشد. تداخلات دارویی فارماکوکینتیک در این گروه از داروها شایع هستند. اگر بیمار هم‌زمان دارویی مصرف کند که متابولیسم داروی ضد تشنج را مهار یا آن را از پروتئین‌های پلاسمایی جدا کند، غلظت پلاسمایی داروی ضد تشنج ممکن است به حد سمی برسد. از سوی دیگر، مصرف داروهایی که آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم داروها را القاء می‌کنند (مانند ریفامپین)، ممکن است سطح پلاسمایی داروی ضد تشنج را به حدی کاهش دهد که برای مهار تشنج کافی نباشد. برخی داروهای ضد صرع، به ویژه کاربامازپین و

داروهای ضد صرع معمولاً برای مدت‌های طولانی تجویز می‌شوند و اطلاع از ویژگی‌های فارماکوکینتیک آنها، برای پیشگیری از عوارض و تداخلات دارویی، مهم است. در مورد برخی از این داروها (مانند فنی‌توئین)، تعیین سطح پلاسمایی و پاکسازی (کلیرانس) در هر بیمار ممکن است برای درمان بهینه لازم باشد. به طور کلی، داروهای ضد تشنج به خوبی از راه خوراکی جذب می‌شوند و فراهمی‌زیستی خوبی دارند. اکثر آنها به وسیله آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند (گاباپنتین و ویگاباترین استثناء هستند) و برخی از آنها متابولیت فعال

واژه‌های کلیدی

تشنج	دوره محدودی از اختلال عملکرد مغزی در اثر تخلیه غیرطبیعی نورونهای مغزی
صرع پارشیل ساده	هوشیاری حفظ می‌شود؛ تظاهرات مختلفی دارد، از جمله پرش‌ها، گزگز، علایم روانی (تغییر در ادراک حسی، توهم، خطای ادراک، تغییر عاطفه) و اختلال عملکرد اتونوم.
صرع پارشیل پیچیده	اختلال هوشیاری روی می‌دهد و قبل، همزمان یا پس از آن، علایم روانی مشاهده می‌شود.
صرع تونیک-کلونیک	مرحله تونیک (کمتر از ۱ دقیقه) شامل از بین رفتن ناگهانی هوشیاری، سفتی عضلانی و ایست تنفسی است؛ مرحله کلونیک (۲ تا ۳ دقیقه) شامل پرش عضلات بدن، گاز گرفتن لب یا زبان، و بی‌اختیاری ادرار و مدفوع است. در گذشته، صرع بزرگ نامیده می‌شد.
صرع ابسانس فراگیر	اختلال هوشیاری (اغلب ناگهانی و کوتاه) که گاه با اتوماتیسم، از بین رفتن تون وضعیت ایستاده بدن یا شب‌ادراری همراه است؛ در دوران کودکی آغاز می‌شود (در گذشته، صرع کوچک نامیده می‌شد) و معمولاً تا ۲۰ سالگی از بین می‌رود.
صرع میوکلونیک	پرشهای عضلانی میوکلونیک (منفرد یا متعدد).
حمله صرعی پایدار	مجموعه‌ای از تشنجات (معمولاً تونیک-کلونیک) بدون بازگشت هوشیاری در بین حملات؛ این یک اورژانس تهدیدکننده حیات است.

فنی‌توئین، خود قادرند متابولیسم دارو در کبد را القا کنند.

الف) فنی‌توئین

فراهمی زیستی خوراکی فنی‌توئین، بدلیل تفاوت در متابولیسم عبور اول بین افراد مختلف، متغیر است. اشکال آهسته‌رهش و سریع‌الاث‌ر در دسترس می‌باشند. متابولیسم فنی‌توئین غیرخطی است؛ کینتیک حذف دارو در دوزهای متوسط تا بالا از درجه اول به درجه صفر جابجا می‌شود. بخش اعظم این دارو (۹۷-۹۸ درصد) به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود و سطح فنی‌توئین آزاد (غیرمتصل) به طور موقت با مصرف داروهای که بر سر اتصال به پروتئین‌ها رقابت می‌کنند (مانند کاربامازپین، سولفونامیدها، اسید والپروئیک)، افزایش می‌یابد. متابولیسم فنی‌توئین با مصرف القاءکننده‌های متابولیسم کبدی (مانند فنوباربیتال، ریفامپین) افزایش و با مصرف سایر داروها (مانند سایمتیدین، ایزونیازید) کاهش می‌یابد. فنی‌توئین، متابولیسم کبدی را القا می‌کند، در نتیجه میزان تأثیر سایر داروهای ضدصرع همچون کاربامازپین، کلونازپام، و لاموتریزین را کم می‌کند. فُسفنی‌توئین^۱ پیش‌داروی محلول در آب فنی‌توئین است که بصورت تزریقی تجویز می‌شود.

ب) کاربامازپین

کاربامازپین با القاء آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم داروها، متابولیسم خود را افزایش می‌دهد و ممکن است باعث افزایش پاکسازی دیگر داروهای ضد تشنج از جمله کلونازپام، لاموتریزین، و اسید والپروئیک شود. متابولیسم کاربامازپین ممکن است توسط داروهای دیگر (مانند پروپوکسی‌فن، اسید والپروئیک) مهار شود. اُکس‌کاربامازپین، یک داروی مرتبط، کمتر دستخوش این تداخلات دارویی می‌شود.

پ) اسید والپروئیک

اسید والپروئیک علاوه بر رقابت با فنی‌توئین بر سر اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی، متابولیسم کاربامازپین، اتوسوکسیمید، فنی‌توئین، فنوباربیتال و لاموتریزین را مهار می‌کند. در متابولیسم کبدی اسید والپروئیک، یک متابولیت سمی بدست می‌آید که عامل سمیت کبدی این دارو محسوب می‌شود.

ت) سایر داروها

گاباپنتین، پره‌گابالین^۲، لوتیراستام^۳، و ویگابترین از این نظر

1- fosphenytoin

2- pregabalin

3- levetiracetam

مهار می‌کنند. **تیاگابین**^۲ ناقل‌های GABA (GAT-1) را در نورون‌ها و نوروگلی‌ها مهار می‌کند و مدت اثر عصب-رسانه را طولانی می‌کند. **گاباپنتین**^۴ آنالوگ ساختمانی GABA است، ولی گیرنده‌های GABA را مستقیماً فعال نمی‌کند. سایر داروهایی که ممکن است اعمال مهاری GABA را تسهیل کنند شامل **فلبامات**^۵، **توپیرامات** و **اسیدوالپروئیک** هستند.

(پ) انسداد کانال کلسیم
اتوسوکسیماید کانال‌های کلسیم آستانه پایین (نوع T) را (بویژه در نورون‌های تالاموس) مهار می‌کند که به عنوان ضربان‌سازهایی برای تخلیه ریتمیک کورتکس عمل می‌کنند. عملکرد مشابه برای **اسیدوالپروئیک** و نیز برای **گاباپنتین** و **پره‌گابالین** گزارش شده است که ممکن است اثر اصلی دو داروی اخیر باشد.

(ت) سایر مکانیسم‌ها
اسیدوالپروئیک علاوه بر تأثیر بر کانال‌های کلسیم، احتمالاً با تقویت تراوایی کانال‌های پتاسیم، غشاء نورون‌ها را هیپرپلاریزه می‌کند. **فنوباربیتال** علاوه بر تأثیر بر کانال‌های سدیم و کانال‌های کلر GABA، آنتاگونیست برخی گیرنده‌های گلوتامات نیز هست. **فلبامات** گیرنده‌های NMDA گلوتامات را مهار می‌کند. **توپیرامات** کانال‌های سدیم را مسدود می‌کند و اثرات GABA را تقویت می‌نماید و ممکن است گیرنده‌های گلوتامات را نیز مسدود سازد.

نامتعارف هستند که عمدتاً بدون تغییر از راه کلیه دفع می‌شوند. این داروها درواقع هیچ‌گونه تداخلات دارو-دارو ندارند. **تیاگابین**، **توپیرامات** و **زونیزامید**^۱ هم از طریق متابولیسم کبدی و هم از راه کلیه (بدون تغییر) دفع می‌شوند. **لاموتریزین** از طریق گلوکوروئیداسیون کبدی دفع می‌شود.

مکانیسم‌های اثر

به طور کلی، داروهای ضد تشنج، پتانسیل‌های عمل مکرر در کانون‌های صرعی مغز را سرکوب می‌کنند. مکانیسم‌های مختلفی برای رسیدن به این هدف وجود دارند. در مورد برخی داروها، چندین مکانیسم در فعالیت ضد تشنج دخیل هستند. در ادامه به برخی از این مکانیسم‌ها اشاره می‌کنیم.

الف) مهار کانال سدیم

فنی توئین، **کاربامازپین**، **زونیزامید** و **لاموتریزین**، در غلظت‌های درمانی، کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ را در غشاء نورون‌ها مسدود می‌کنند. این اثر وابسته به سرعت است (یعنی به دفعات تخلیه نورون بستگی دارد) و مدت قرار گرفتن کانال‌های سدیم در وضعیت غیرفعال و دوره تحرک‌ناپذیری نورون را افزایش می‌دهد. **فنوباربیتال** و **اسیدوالپروئیک** ممکن است اثرات مشابه را در دوزهای بالا داشته باشند.

ب) اهداف مرتبط با GABA

همان‌طور که در فصل ۲۲ گفته شد، **بنزودیازپین**‌ها با گیرنده‌های اختصاصی در کمپلکس ماکرومولکولی گیرنده GABA_A - کانال کلر تعامل می‌کنند. **بنزودیازپین**‌ها می‌توانند دفعات باز شدن کانال کلر و تأثیر مهاری GABA را افزایش دهند. **فنوباربیتال** و سایر **باربیتورات**‌ها، تأثیر مهاری GABA را افزایش می‌دهند، ولی با یک گیرنده متفاوت در کانال کلر تعامل می‌کنند که مدت باز ماندن کانال کلر را افزایش می‌دهد.

GABA آمینوترانس‌آمیناز (GABA-T)، یک آنزیم مهم برای خاتمه اثر GABA می‌باشد. **ویگاباترین**^۲ (در غلظت‌های پلاسما درمانی) و **اسیدوالپروئیک** (در غلظت‌های بسیار بالا)، این آنزیم را بصورت برگشت‌ناپذیر

حفظ مهارت: تأثیر ضد آریتمی
 (فصل ۱۴ را ببینید)

۱. کدام مکانیسم‌های اثر داروهای ضد صرع، از نظر تئوری، کاربرد آنها را در آریتمی‌های قلبی توجیه می‌کنند؟
 ۲. آیا شما می‌توانید کاربردهای بالینی داروهای ضد صرع را در آریتمی‌های قلبی ذکر کنید؟
- به پاسخ در پایان این فصل مراجعه کنید.

کاربردهای بالینی

ت) سندرم‌های میوکلونیک و صرع ابسانس غیر معمول

سندرم‌های تشنج میوکلونیک را معمولاً می‌توان با اسید والپروئیک درمان کرد. لاموتریزین به عنوان درمان کمکی تأیید شده است اما اغلب به صورت تک‌دارویی هم استفاده می‌شود. کلونازپام می‌تواند مؤثر باشد، ولی دوز بالای آن که برای درمان لازم است، باعث خواب‌آلودگی می‌شود. لوتیراستام، توپیرامات، و زونیزامید نیز به عنوان داروهای جایگزین در سندرم‌های میوکلونیک استفاده شده‌اند. فلبنامات به عنوان داروی کمکی به کار رفته است، ولی پتانسیل سمیت خونی و کبدی دارد.

ث) حمله صرعی پایدار

دiazepam یا لورازپام وریدی معمولاً در خاتمه دادن به حملات و کنترل کوتاه مدت مؤثر است. برای درمان درازمدت معمولاً از فنی‌توئین وریدی استفاده می‌شود، زیرا بسیار مؤثر بوده و کمتر از بنزودیازپین‌ها یا باریتورات‌ها خواب‌آور می‌باشد. با این حال، فنی‌توئین ممکن است عوارض قلبی ایجاد کند (احتمالاً بدلیل حلال آن، پروپیلن گلیکول) و فسفنی‌توئین (محلول در آب) عوارض کمتری دارد. همچنین از فنوباریتال در صرع پایدار (بویژه در اطفال) استفاده شده است. در صرع پایدار بسیار شدید که به این اقدامات پاسخ نمی‌دهد، بیهوشی عمومی ممکن است به کار رود.

ج) سایر کاربردهای بالینی

چندین داروی ضد تشنج، به ویژه اسید والپروئیک، در درمان اختلالات دوقطبی مؤثر بوده‌اند، به طوری که اکنون اسیدوالپروئیک به عنوان داروی خط اول در درمان شیدایی (مانیا) به کار می‌رود. کاربامازپین و لاموتریزین نیز در درمان اختلال دوقطبی مؤثر بوده‌اند. کاربامازپین داروی انتخابی برای درمان نورالژی عصب سه‌قلو است و هم‌خانواده آن، اکس‌کاربازپین ممکن است همان اثر ضددرد و با عوارض جانبی داشته باشد. گاباپنتین در درمان دردهایی که منشأ نوروپاتیک دارند، به ویژه نورالژی پس از هرپس، مؤثر است.

تشخیص نوع تشنج، برای تجویز داروی مناسب ضد تشنج (یا ترکیبی از چند دارو) اهمیت دارد. انتخاب دارو معمولاً براساس اثر اثبات شده در نوع تشنج خاص که تشخیص داده شده است، پاسخدهی قبلی بیمار و سمیت قابل انتظار دارو می‌باشد. درمان ممکن است به تجویز چند دارو نیاز داشته باشد (با رعایت این اصل که زمانی یک داروی دیگر را اضافه می‌کنیم که داروی قبلی کافی نبوده باشد).

الف) صرع تونیک - کلونیک فراگیر

اسید والپروئیک، کاربامازپین و فنی‌توئین، داروهای انتخابی برای صرع تونیک - کلونیک فراگیر (صرع بزرگ)^۱ هستند. امروزه فنوباریتال (یا پریمیدون) یک داروی جایگزین در بزرگسالان محسوب می‌شود، ولی همچنان یک داروی اصلی در شیرخواران است. لاموتریزین و توپیرامات نیز داروهای تأییدشده برای این منظور هستند، و چندین داروی دیگر را می‌توان در موارد مقاوم به عنوان داروی کمکی تجویز نمود.

ب) صرع پارشیل

داروهای انتخابی اول، کاربامازپین (یا اکس‌کاربازپین)، لاموتریزین، یا فنی‌توئین هستند. داروهای جایگزین شامل فلبنامات، فنوباریتال، توپیرامات و اسیدوالپروئیک هستند. بسیاری از داروهای ضد تشنج جدیدتر را می‌توان به عنوان داروی کمکی تجویز کرد، مانند گاباپنتین، و پره‌گابالین^۲ که از نظر ساختمانی هم‌خانواده آن است.

پ) صرع ابسانس

اتوسوکسیماید^۳ یا اسید والپروئیک داروهای انتخابی هستند، زیرا حداقل خواب‌آلودگی را ایجاد می‌کنند. اتوسوکسیماید در اغلب موارد در صرع ابسانس بدون عارضه تجویز می‌شود، به شرطی که بیمار بتواند عوارض گوارشی آن را تحمل کند. اسید والپروئیک بویژه در بیمارانی که همزمان مبتلا به صرع تونیک - کلونیک فراگیر یا میوکلونیک هستند مفید می‌باشد. کلونازپام یک داروی جایگزین است، ولی می‌تواند باعث خواب‌آلودگی و تحمل شود. لاموتریزین، لوتیراستام و زونیزامید نیز برای صرع ابسانس مؤثر هستند.

1- grand mal
3- ethosuximide

2- pregabalin

جدول ۱-۲۴. عوارض جانبی داروهای ضد صرع.

داروی ضد صرع	عوارض جانبی
بنزودیازپین ها	آرام بخشی، تحمل، وابستگی
کاربامازپین	دوبینی، اختلال شناختی، خواب آلودگی، آتاکسی؛ ندرتاً دیسکرازی های شدید خونی و سندرم استیونس - جانسون ایجاد می گردد؛ القای متابولیسم کبدی دارو، قابلیت تراوژنی
اتوسوکسیمید	ناراحتی گوارشی، بی حالی (لتارژی)، سردرد، تغییرات رفتاری
فلبامات	کم خونی آپلاستیک، نارسایی کبد
گاباپنتین	سرگیجه، آرام بخشی، آتاکسی؛ نیستاگموس؛ متابولیسم داروها را تحت تأثیر قرار نمی دهد (پره گابالین هم شبیه این دارو است).
لاموتریزین	سرگیجه، آتاکسی، تهوع، بثورات پوستی، ندرتاً سندرم استیونس - جانسون
لوتیراستام	سرگیجه، آرام بخشی، ضعف، تحریک پذیری، توهم، وسایکوز نیز رخ داده است
آکس کاربامازپین	شبیه کاربامازپین اما هیپوناترمی شایع تر است؛ برخلاف کاربامازپین باعث القای متابولیسم دارو نمی شود
فنوباریتال	آرام بخشی، اختلال عملکرد شناختی، تحمل، وابستگی، القای متابولیسم کبدی داروها؛ پیریمیدون مشابه آن است
فنی توئین	نیستاگموس، دوبینی، آرام بخشی، هیپرلازی لثه، پرمویی، کم خونی، نوروپاتی محیطی، یوکی استخوان، القای متابولیسم کبدی داروها
تیاگابین	درد شکم، تهوع، سرگیجه، لرزش، ضعف (آستنی)؛ متابولیسم داروها القا نمی شود
توپیرامات	خواب آلودگی، سرگیجه، آتاکسی، کندی روانی - حرکتی و اختلال حافظه؛ گزگز، کاهش وزن، نزدیک بینی حاد (میوپی حاد)
اسید والپروئیک	خواب آلودگی، تهوع، لرزش، ریزش مو، افزایش وزن، سمیت کبدی (در شیرخواران)، مهار متابولیسم کبدی داروها
ویگاباترین	آرام بخشی، سرگیجه، افزایش وزن؛ در مصرف درازمدت اختلال میدان بینایی که ممکن است برگشت پذیر نباشد.
زونیزامید	سرگیجه، سردرگمی، بی قراری، اسهال، کاهش وزن، بثورات پوستی، سندرم استیونس - جانسون

لوله عصبی (مانند دوپارگی فقرات^۱) در اثر مصرف اسید والپروئیک روی می دهد. کاربامازپین به عنوان عامل ناهنجاری های جمجمه - صورت و دوپارگی فقرات معرفی شده است. سندرم هیدانتوئین جنینی^۲ در پی مصرف فنی توئین توسط زنان باردار توصیف شده است.

ب) عوارض بیش مصرف

اکثر داروهای ضد صرع، از داروهای تضعیف CNS هستند و سرکوب تنفسی ممکن است در اثر بیش مصرف رخ دهد. درمان عمدتاً حمایتی است (باز نگه داشتن راه هوایی، تهویه مکانیکی) و از فلومازنیل می توان برای مسمومیت با

و همانند فنی توئین برای درمان میگرن تاحدی مفید می باشد. توپیرامات نیز ممکن است برای درمان میگرن به کار رود. پره گابالین نیز برای درمان درد نوروپاتیک تأیید شده است.

عوارض

تجویز درازمدت داروهای ضد صرع با عوارض اختصاصی همراه است که مهم ترین آنها در جدول ۱-۲۴ ذکر شده است.

الف) عوارض تراوژن

احتمال بروز ناهنجاری های مادرزادی در اطفال مادرانی که داروهای ضد تشنج مصرف کرده اند، افزایش می یابد. نقایص

1- spina bifida

2- fetal hydantoin syndrome

بنزودیازپین‌ها بهره گرفت.

می‌کنند.

(ب) اتوسوکسیماید کانال‌های پتاسیم را در نورون‌های تالاموس به طور انتخابی مسدود می‌کند.

(ج) فنوباریتال اثرات متعددی دارد، از جمله افزایش تأثیر GABA، آنتاگونیسم گیرنده‌های گلوتامات و انسداد کانال‌های سدیم

(د) فنی‌توئین مدت وضعیت غیرفعال کانال سدیم را افزایش می‌دهد.

(ه) زونیزامید کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را مسدود می‌کند.

۳. کدام داروی ضدصرع با احتمال بیشتر می‌تواند در صورت مصرف هم‌زمان، غلظت پلاسمایی سایر داروها را افزایش دهد؟

(الف) کاربامازپین

(ب) کلونازپام

(ج) فنوباریتال

(د) فنی‌توئین

(ه) اسید والپروئیک

۴. زن جوانی به صرع افسانس مبتلا است. کدامیک از جملات زیر در مورد رژیم درمانی وی صحیح نمی‌باشد؟
(الف) اتوسوکسیماید و والپروئیک اسید داروهای انتخابی برای وی هستند.

(ب) بروز عوارض گوارشی با مصرف اتوسوکسیماید شایع است.

(ج) وی باید هر ۲ تا ۳ ماه از نظر رفلکس تاندونهای عمقی معاینه شود.

(د) استفاده از والپروئیک اسید طی بارداری می‌تواند باعث بروز ناهنجاری‌های مادرزادی شود.

(ه) افزایش وزن در بیمارانی که والپروئیک اسید مصرف می‌کنند، شایع است.

۵. کدام یک از جملات زیر در رابطه با فارماکوکینتیک داروهای ضدتشنج صحیح است؟

(الف) تجویز فنی‌توئین در بیماران تحت درمان با دوز نگهدارنده متادون، علائم مسمومیت اویپوئید (از جمله سرکوب تنفسی) ایجاد می‌کند.

(ب) برای کاهش عوارض گوارشی اتوسوکسیماید معمولاً دو بار در روز تجویز می‌شود.

(پ) عوارض تهدید کننده حیات

عوارض کبدی مهلک در اثر اسید والپروئیک گزارش شده و بیشترین خطر در اطفال زیر ۲ سال و بیمارانی است که چند داروی ضدتشنج مصرف می‌کنند. بثورات جلدی و سندرم استیونس - جانسون یا نکرولیز ایدرمی توکسیک که جان بیمار را به خطر می‌اندازد، در اثر مصرف لاموتریزین ممکن است روی دهد. این خطر در اطفال بیشتر است (میزان بروز ۱ تا ۲ درصد)، بویژه اگر هم‌زمان با اسید والپروئیک مصرف شود. زونیزامید نیز ممکن است موجب واکنشهای شدید پوستی شود. به دلیل گزارشاتی دال بر کم‌خونی آپلاستیک و نارسایی حاد کبدی، مصرف فلپامات به تشنجات شدید و مقاوم محدود شده است.

(ت) قطع مصرف

قطع مصرف داروهای ضدتشنج باید تدریجی باشد تا دفعات و شدت تشنج افزایش نیابد. به طور کلی، قطع مصرف داروهای ضدصرع افسانس، آسانتر از داروهای ضدصرع تشنج‌های پارشیل یا تونیک - کلونیک فراگیر است.

سوالات

۱. یک کودک ۹ ساله در مدرسه مشکلات یادگیری دارد. دوره‌های کوتاهی از اختلال هوشیاری همراه با لرزش پلک‌ها هر ۵ تا ۱۰ دقیقه روی می‌دهد. در EEG، تخلیه‌های نیزه‌ای و موجی کوتاه‌مدت با تواتر ۳ هرتز بصورت هم‌زمان در تمام اشتقاق‌ها دیده می‌شود. کدام یک از داروهای زیر در این کودک مفید است، ولی باعث خواب‌آلودگی و تحمل نمی‌شود؟

(الف) کلونازپام

(ب) دیازپام

(ج) اتوسوکسیماید

(د) گاباپنتین

(ه) فنوباریتال

۲. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مکانیسم اثر داروهای ضدتشنج صحیح نیست؟

(الف) بنزودیازپین‌ها تأثیر مهارى GABA را تسهیل

ه) مسمومیت ممکن است فقط با اندکی افزایش دوز رخ دهد.
۱۰. یک مرد جوان مبتلا به صرع است که مشخصه آن، سفتی تونیک اندام‌ها و پس از ۱۵ تا ۳۰ ثانیه لرزشی است که به سمت پرش وسیع کل بدن پیشرفت می‌کند. این مرحله کلونیک یک یا دو دقیقه طول می‌کشد که پس از آن، بیمار در وضعیت بهت‌زده قرار می‌گیرد. داروی انتخابی برای درمان درازمدت این بیمار کدام است؟

- الف) کلونازپام (ب) اتوسوکسیماید
ج) فلبامات (د) فنی‌توئین
ه) پرگالین

پاسخ‌ها

۱. این کودک مبتلا به صرع ابسانس می‌باشد و دو دارو در این فهرست، در صرع ابسانس مؤثر هستند. کلونازپام مؤثر است، ولی سرکوب CNS و تحمل در مصرف درازمدت روی می‌دهد. اتوسوکسیماید خیلی خواب‌آور نیست و نسبت به فعالیت ضد تشنج آن، تحمل ایجاد نمی‌شود. والپروئیک اسید (در این پاسخ‌ها نیست) نیز برای درمان صرع ابسانس استفاده می‌شود. پاسخ گزینه ج است.

۲. مکانیسم اثر فنیل‌سوکسینیمیدها مثل اتوسوکسیماید، مهار کانال‌های کلسیم نوع T در نورون‌های تالاموس است. این دارو کانال‌های پتاسیم را مسدود نمی‌کند (مهار کانال‌های پتاسیم تحریک‌پذیری نورونی را به جای کاهش، افزایش می‌دهد). پاسخ گزینه ب است.

۳. در مصرف درازمدت، فنی‌توئین، کاربامازپین و فنوباریتال، سنتر آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم داروها را القاء می‌کنند. این اثر ممکن است غلظت پلاسمایی سایر داروهایی را که هم‌زمان مصرف می‌شوند، کاهش دهد. اسید والپروئیک که یک مهارکننده متابولیسم داروها است، می‌تواند سطح پلاسمایی داروهایی نظیر کاربامازپین، لاموتریزین، فنوباریتال و فنی‌توئین را افزایش دهد. بنزودیازپین‌ها از جمله کلونازپام و دیازپام، همچنین گاباپنتین و ویگابترین، تأثیری بر متابولیسم سایر داروها ندارند. پاسخ گزینه ه است.

۴. اتوسوکسیماید و والپروئیک اسید داروهای ارجح برای درمان صرع ابسانس هستند زیرا خواب‌آلودگی اندکی

ج) در دوزهای بالا، حذف فنی‌توئین از کیتیک درجه یک تبعیت می‌کند.

د) تجویز فنی‌توئین در بیمارانی که درمان نگهدارنده‌ی متادون می‌گیرند می‌تواند به علائم دوز بیش از حد ایپوئید شامل سرکوب تنفسی منجر شود.

ه) درمان با ویگابترین اثربخشی ضد بارداری‌های خوراکی را کاهش می‌دهد.

و) اسید والپروئیک ممکن است فعالیت AIA سنتاز کبدی و ساخت پورفیرین‌ها را افزایش دهد.

عمر در درمان درازمدت صرع، عوارض جانبی این دارو شامل خشونت اجزای چهره، پرمویی و هیپرپلازی لثه است.

الف) کاربامازپین

ب) اتوسوکسیماید

ج) فنی‌توئین

د) تیاگابین

ه) زونیزامید

۷. قطع ناگهانی مصرف داروهای ضدصرع می‌تواند دفعات و شدت تشنج را افزایش دهد. قطع مصرف کدام یک از داروهای زیر کمترین مشکل را ایجاد می‌کند؟

الف) کاربامازپین (ب) کلونازپام

ج) اتوسوکسیماید (د) فنوباریتال

ه) فنی‌توئین

۸. مکانیسم اثر ضد تشنج کاربامازپین کدام است؟

الف) انسداد کانال‌های سدیم

ب) انسداد کانال‌های کلسیم

ج) تسهیل اثر GABA بر کانال‌های کلر

د) آنتاگونیسم گیرنده گلوتامات

ه) مهار GABA ترانس‌آمیناز

۹. کدام یک از جملات زیر در رابطه با فنی‌توئین صحیح است؟

الف) سولفونامیدها را از پروتئین‌های پلاسمایی جدا می‌کنند.

ب) داروی انتخابی در تشنجات میوکلونیک است.

ج) اگر هم‌زمان با فنوباریتال مصرف شود، نیمه‌عمر آن افزایش می‌یابد.

د) ایزونیازید سطح خونی (وضعیت پایدار) فنی‌توئین را کاهش می‌دهد.

ایجاد می‌کنند. با این حال، والپروئیک اسید موجب ناراحتی گوارشی و افزایش وزن می‌شود و بالقوه باعث سمیت کبدی می‌گردد. بعلاوه، مصرف آن در دوران بارداری با تراژدی‌های همراه است (نقایص لوله عصبی). نوروپاتی محیطی، شامل کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام‌های تحتانی، در مصرف درازمدت فنی‌توئین روی می‌دهد (نه والپروئیک اسید). پاسخ گزینه "ج" است.

۵. القاء آنزیم‌های کبدی بوسیله فنی‌توئین، احتمالاً با افزایش سرعت متابولیسم متادون، علائم ترک اویپوئید را ایجاد می‌کند. پایش غلظت پلاسمایی فنی‌توئین ممکن است برای تعیین دوز مؤثر آن لازم باشد، زیرا این دارو در دوزهای بالا، کینتیک حذفی غیرخطی دارد. اسید والپروئیک بر ساخت پورفیرین تأثیر ندارد. ویگاباترین بر متابولیسم داروهای خوراکی ضدبارداری اثر ندارد. تجویز اتوسوکسیماید دو بار در روز، شدت عوارض گوارشی را کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. عوارض شایع فنی‌توئین عبارتند از نیستگموس، دویی و آتاکسی. در مصرف درازمدت، اختلال در متابولیسم ویتامین D و خشونت اجزاء چهره ممکن است روی دهد. همچنین درجاتی از هیپرپلازی لثه و پرمویی در اکثر بیماران ایجاد می‌شود. یک عارضه عمده‌ی تیاگابین و زونیزامید سرکوب CNS است. پاسخ گزینه "ج" است.

۷. کاهش تدریجی دوز یک اصل مهم در قطع داروهای ضد تشنج است. به عنوان یک قانون، ترک داروهای ضدصرع ابسانس مانند اتوسوکسیماید آسانتر از ترک داروهای ضدصرع کانونی و تونیک - کلونیک فراگیر است. دشوارترین ترک در رابطه با بیماران تحت درمان با باریتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها است. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. مکانیسم اثر کاربامازپین (همانند فنی‌توئین)، انسداد کانال‌های سدیم است. اتوسوکسیماید کانال‌های کلسیم را مسدود می‌کند. بنزودیازپین‌ها و باریتورات‌ها تأثیر مهاری GABA را تسهیل می‌کنند. توپیرامات ممکن است گیرنده‌های گلوتامات را مسدود کند و ویگاباترین متابولیسم GABA را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۹. سولفونامیدها می‌توانند با جداکردن فنی‌توئین از

جایگاه‌های اتصال‌شان، سطح پلاسمایی داروی آزاد را افزایش دهند. القای آنزیم‌های کبدی متابولیزه‌کننده دارو بوسیله فنوباربیتال، نیمه‌عمر فنی‌توئین را کاهش می‌دهد. ایزونیاژید سطح پلاسمایی فنی‌توئین را با مهار متابولیسم آن، افزایش می‌دهد. از آنجایی‌که کینتیک حذفی فنی‌توئین وابسته به دوز است، مسمومیت ممکن است فقط با اندکی افزایش دوز روی دهد. پاسخ گزینه "ه" است.

۱۰. این بیمار دچار صرع تونیک - کلونیک فراگیر می‌باشد. سالیان سال داروهای انتخابی این نوع صرع عبارت بودند از کاربامازپین، فنی‌توئین، یا اسید والپروئیک. با این حال بسیاری از داروهای جدیدتر از جمله گاباپنتین، لاموتریژین، لوتیراستام، توپیرامات، و زونیزامید نیز مؤثر هستند. کلونازپام و اتوسوکسیماید در این نوع صرع مؤثر نیستند. پرگابالین تنها در تشنج‌های پارشیل برای استفاده تأیید شده است پاسخ گزینه "د" است.

پاسخ حفظ مهارت: تأثیر ضد آریتمی

(فصل ۱۴ را ببینید)

۱. سلقتمان و عملکرد کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ در نوروها و سلول‌های قلبی، بسیار مشابه است. آن گروه از داروهای ضدصرع که کانال‌های سدیم را در CNS مهار می‌کنند، می‌توانند همین تأثیر را در قلب ایجاد کنند. تأثیر در خارج شدن کانال‌های سدیم از حالت غیرفعال، مرحله صعودی پتانسیل عمل را در الیاف وابسته به سدیم، کند می‌کند (ویژگی داروهای ضدآریتمی گروه I). از نظر تئوری، آن گروه از داروهای ضدصرع که کانال‌های کلسیم را مهار می‌کنند، ممکن است تأثیری مشابه داروهای ضدآریتمی گروه IV داشته باشند. با این حال کانال‌های کلسیمی نورونی متفاوت از کانال‌های کلسیمی قلب هستند.

۲. در طب بالینی، تنها داروی ضدصرع که در آریتمی‌های قلبی به کار می‌رود، فنی‌توئین است که ویژگی‌های مشابه داروهای ضدآریتمی گروه IB دارد. در آریتمی‌های ناشی از مسمومیت با کلیدوزیدهای قلبی و آریتمی‌های پلنی مقاوم به لیدوکائین، می‌توان از فنی‌توئین بهره گرفت.

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- داروهای اصلی صرع کانونی، صرع تونیک - کلونیک فراگیر، صرع افسانس و میوکلونیک و حمله صرعی پایدار را نام ببرید.
 - مکانیسم اثر داروهای ضدصرع را روی کانال‌های یونی اختصاصی و/یا سیستم‌های عصب‌رسانه‌ای شرح دهید.
 - ویژگی‌های فارماکوکینتیک اصلی و عوارض جانبی کاربامازین، فنی‌توئین و اسیدوالپروئیک را توضیح دهید.
 - سمیت‌های متمایز داروهای ضد تشنج جدیدتر را شرح دهید.
 - مشخص کنید چرا بنزودیازپین‌ها به ندرت در درمان طولانی‌مدت تشنج به کار می‌روند اما در صرع پایدار ارزشمند هستند.

جدول خلاصه داروها: داروهای ضد تشنج

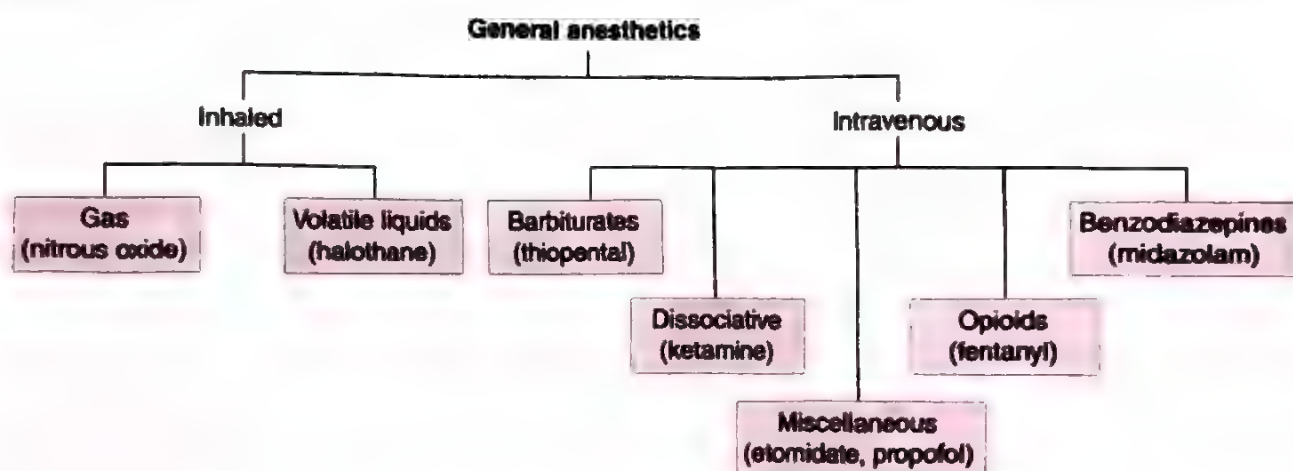
زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و سمیت‌ها	تداخلات
اورئیدهای حلقوی				
فنی‌توئین	کانال‌های Na^+ وابسته به ولتاژ را مسدود می‌کند	صرع تونیک - کلونیک فراگیر و صرع کانونی	جذب متغیر، حذف وابسته به دوز؛ اتصال به پروتئین؛ تداخلات دارویی بسیار	آتاکسی، دوبینی، هیپرپلازی لثه، هیرسوتیسم، تورپاتی
فتوباریتال	پاسخ‌های گیرنده $GABA_A$ را تقویت می‌کند	همانند فوق	نیمه عمر طولانی، القاکننده P450؛ تداخلات دارویی بسیار	آرام‌بخشی، آتاکسی
اتوسوکسیماید	جریان‌های Ca^{2+} را کاهش می‌دهد (نوع T)	صرع افسانس	نیمه عمر طولانی	ناراحتی گوارشی، سرگیجه، سردرد
سه‌حلقه‌ای‌ها				
کاربامازپین‌ها	کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ را مسدود کرده و آزادسازی گلوتامات را کاهش می‌دهد	صرع تونیک - کلونیک فراگیر و صرع کانونی	جذب خوب، متابولیت فعال دارد؛ تداخلات دارویی بسیار	آتاکسی، دوبینی، سردرد، تهوع
بنزودیازپین‌ها				
دiazepam	پاسخ‌های گیرنده $GABA_A$ را تقویت می‌کند	حمله پایدار صرع	فصل ۲۲ را ببینید	آرام‌بخشی
کلونازپام		صرع افسانس و میوکلونیک، اسپاسم شیرخوارگی	مشابه فوق	مشابه فوق

جدول خلاصه داروها: داروهای ضد تشنج (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و سمیت‌ها	تداخلات
مشتقات GABA				
گاباپنتین	کانال‌های کلسیم را مسدود می‌کند	صرع تونیک - کلونیک فراگیر و صرع کانونی	فراهمی زیستی متغیر؛ حذف کلیوی	آتاکسی، سرگیجه، خواب‌آلودگی
پره‌گابالین	همانند فوق	صرع کانونی (partial)	حذف کلیوی	همانند فوق
ویگاباترین	گابا ترانس آمیناز را مهار می‌کند	صرع کانونی	حذف کلیوی	خواب‌آلودگی، سرگیجه، سایکوز، اثرات چشمی
متفرقه				
والپروات	تخلیه مکرر با سرعت بالا را مسدود می‌کند	صرع تونیک - کلونیک فراگیر، صرع کانونی، و صرع میوکلونیک	اتصال گسترده به پروتئین‌ها و متابولیسم شدید؛ تداخلات دارویی بسیار	تهوع، ریزش مو، افزایش وزن، تراتوژن
لاموترژین	کانال‌های سدیم و کلسیم را مسدود می‌کند، گلوتامات را کاهش می‌دهد	صرع تونیک - کلونیک فراگیر، صرع کانونی، و صرع افسان	اتصال به پروتئین ندارد، متابولیسم شدید؛ تداخلات دارویی بسیار	سرگیجه، دوبینی، سردرد، یثورات پوستی
لوتیراستام	به پروتئین سیناپسی متصل می‌شود، آزادسازی GABA و گلوتامات را تعدیل می‌کند	صرع تونیک - کلونیک فراگیر و صرع کانونی	جذب خوب، متابولیسم شدید؛ برخی تداخلات دارویی	سرگیجه، عصبی بودن، افسردگی، تشنج
تیاگابین	بازجذب GABA را مهار می‌کند	صرع کانونی	اتصال گسترده به پروتئین‌ها و متابولیسم شدید؛ برخی تداخلات دارویی	سرگیجه، عصبی بودن، افسردگی، تشنج
توپیرامات	ممکن است کانال‌های سدیم و کلسیم را بلوک کند، همچنین اثرات GABA را افزایش دهد	صرع تونیک - کلونیک فراگیر، صرع افسان، و صرع کانونی، میگرن	پاکسازی کبدی و کلیوی هر دو	خواب‌آلودگی، کندی شناختی، گیجی، گزگز
زونیزامید	کانال‌های سدیم را مسدود می‌کند	صرع تونیک - کلونیک فراگیر، صرع کانونی، و صرع میوکلونیک	پاکسازی کبدی و کلیوی هر دو	خواب‌آلودگی، کندی شناختی، کاهش تمرکز، گزگز

داروهای بیهوشی عمومی

بیهوشی عمومی وضعیتی است که با عدم هوشیاری، عدم احساس درد، فراموشی، شل شدن عضلات اسکلتی و فقدان رفلکس‌ها مشخص می‌شود. داروهایی که برای بیهوشی به کار می‌روند، اثر تضعیفی بر CNS دارند و این اثر سریعتر از داروهای مرسوم آرامبخش - خواب‌آور برانگیخته شده و خاتمه می‌یابد.



مراحل بیهوشی

داروهای بیهوشی جدید بسیار سریع اثر می‌گذارند و بیهوشی عمیق به سرعت حاصل می‌شود. در مورد داروهای بیهوشی قدیمی و آهسته‌اثر، پیشرفت عمق بیهوشی با افزایش دوز یا مدت زمان مصرف دارو، بصورت "مراحل بیهوشی" توصیف شده است:

الف) مرحله اول: عدم احساس درد

در مرحله ۱، احساس درد کاهش می‌یابد که گاه با فراموشی همراه است. هوشیاری ممکن است مختل شود، ولی از بین نمی‌رود.

ب) مرحله دوم: مهار گسیختگی^۱

در مرحله ۲، به نظر می‌رسد بیمار به دلیریوم و هیجان دچار شده است. فراموشی روی می‌دهد، رفلکس‌ها تشدید می‌شود، و تنفس نامنظم است؛ عق‌زدن و بی‌اختیاری ممکن است روی دهد.

پ) مرحله سوم: بیهوشی جراحی

در مرحله ۳ بیمار بیهوش است و رفلکس درد وجود ندارد؛ تنفس بسیار منظم است و فشارخون حفظ می‌شود.

1- disinhibition

واژه‌های کلیدی

بیهوشی متعادل	ایجاد بیهوشی به کمک آمیزه‌ای از داروها (استنشاقی و داخل وریدی).
بیهوشی استنشاقی	ایجاد بیهوشی به کمک استنشاق دارو.
حداقل غلظت حبابچه‌ای	غلظت حبابچه‌ای یک داروی بیهوشی که برای جلوگیری از پاسخ به یک محرک دردناک استاندارد در ۵۰٪ بیماران لازم است.
داروی بیهوشی (MAC)	کاهش آگاهی نسبت به درد، گاه همراه با فراموشی.
تسکین درد	حالت بیهوشی، تسکین درد و فراموشی همراه با شل شدن عضلات اسکلتی و از بین رفتن رفلکسها.
بیهوشی عمومی	

حالات در چربی متناسب است. مکانیسم اثر این داروها عبارت است از تأثیر بر کانال یونی به واسطه تعامل دارو با چربی‌ها یا پروتئین‌های غشایی و متعاقباً تأثیر بر مکانیسم‌های ناقل‌های عصبی مرکزی. هوش‌برهای استنشاقی، باریتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها، اتومیدات و پروپوفول، با تأثیر بر گیرنده‌های $GABA_A$ ، مهار با واسطه $GABA$ را تسهیل می‌کنند. این گیرنده‌ها به داروهای بیهوشی حساس هستند و اثرات متناسب را در مواجهه با داروهای انانتیومر نشان می‌دهند. کتامین از طریق افزایش عملکرد گیرنده $GABA_A$ عمل نمی‌کند، بلکه احتمالاً اثر آنتاگونیستی بر عملکرد عصب‌رسانه تحریکی اسید گلوتامیک روی گیرنده $NMDA$ اعمال می‌کند. همچنین اکثر داروهای استنشاقی (در دوزهای متوسط و بالا)، گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین را مهار می‌کنند. گیرنده گلیسین حساس به استریکنین، یک کانال یونی وابسته به لیگاند است که احتمالاً هدف برخی داروهای بیهوشی استنشاقی می‌باشد. حساسیت نورون‌های CNS در مناطق مختلف مغز به داروهای بیهوشی، تفاوت دارد؛ مهار نورون‌ها در مسیرهای درد، قبل از مهار نورون‌ها در تشکیلات مشبک مغز میانی روی می‌دهد.

داروهای بیهوشی استنشاقی

الف) طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

داروهای بیهوشی استنشاقی که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از اکسید نیترو (یک گاز) و چندین هیدروکربن هالوژنه مایع که به آسانی به گاز تبدیل می‌شوند،

ت) مرحله چهارم: تضعیف بصل النخاع^۱

در مرحله ۴، تضعیف شدید تنفسی و قلبی عروقی روی می‌دهد که به حمایت دارویی و مکانیکی نیاز دارد.

پروتکل‌های بیهوشی

پروتکل‌های مختلف بیهوشی براساس نوع مداخله تشخیصی، درمانی یا جراحی متفاوت هستند. در اقدامات پزشکی کوچک، از آرام‌بخشی در حالت هوشیاری^۲ استفاده می‌شود که در این روش، اغلب ترکیبی از داروهای داخل وریدی و بی‌حس‌کننده‌های موضعی به کار می‌رود (فصل ۲۶). در این روش، ضمن حفظ توان بیمار در باز نگه داشتن راه هوایی و اطاعت از دستورات کلامی، درد به شدت سرکوب می‌شود. در اقدامات جراحی وسیع‌تر، پروتکل‌های بیهوشی معمولاً مشتمل اند بر: داروهای داخل وریدی برای القای وضعیت بیهوشی، داروهای بیهوشی استنشاقی (یا یا بدون داروهای وریدی) برای حفظ وضعیت بیهوشی، و داروهای مسدودکننده عصبی-عضلانی برای شل کردن عضلات (فصل ۲۷). پایش علائم حیاتی، روش استاندارد برای ارزیابی "عمق بیهوشی" در حین جراحی است. همچنین می‌توان از پایش مغزی استفاده کرد که در آن، تأثیر داروهای بیهوشی بر EEG ارزیابی می‌شود.

مکانیسم‌های اثر

مکانیسم‌های اثر داروهای بیهوشی متفاوت است. این داروها به عنوان تضعیف‌های CNS، معمولاً آستانه تحریک نورونها را افزایش می‌دهند. قدرت داروهای استنشاقی با میزان

1- medullary depression

2- conscious sedation

داروی بیهوشی محلول توسط بافت‌های دارای خون‌رسانی زیاد، ممکن است فشار گاز را در خون مخلوط وریدی کاهش دهد. این عامل می‌تواند بر سرعت آغاز بیهوشی اثر گذارد، زیرا رسیدن به تعادل، به تفاوت فشار داروی بیهوشی در خون وریدی و شریانی بستگی دارد.

ب) حذف

بیهوشی استنشاقی با توزیع مجدد دارو از مغز به خون و حذف دارو از طریق ریه‌ها، خاتمه می‌یابد. با استفاده از داروهایی که ضرایب بخش گاز به خون پایین‌تری دارند به هوش آمدن بیمار نسبت به استفاده از داروهایی که حلالیت خونی بالایی دارند سریعتر خواهد بود. همین ویژگی مهم، اساس ساخت چند داروی استنشاقی جدید (مانند دسفلوران، سووفلوران) بوده است که بدلیل حلالیت کم در خون، زمان به هوش آمدن بیمار بسیار کوتاه‌تر از داروهای قدیمی‌تر می‌باشد. هالوتان و متوکسی‌فلوران به میزان زیادی توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند (جدول ۱-۲۵). متابولیسم هالوتان و متوکسی‌فلوران بر سرعت به هوش آمدن تأثیر ناچیزی دارد، اما نقش مهمی در عوارض بالقوه سمی ناشی از این داروها ایفا می‌کند.

پ) حداقل غلظت دارو در حبابچه‌ها^۲ (MAC)

بهترین معیار برای مقایسه قدرت داروهای بیهوشی استنشاقی، MAC می‌باشد که منظور از آن، غلظت حبابچه‌ای لازم برای حذف پاسخ به یک محرک دردناک استاندارد در ۵۰٪ بیماران است. هر داروی بیهوشی، یک MAC مشخص دارد (جدول ۱-۲۵)، ولی این عدد ممکن است در بیماران مختلف بسته به سن، وضعیت قلبی-عروقی و تجویز داروهای کمکی، متفاوت باشد. مقادیر تقریبی MAC، یک شیب نسبتاً تند بین دوز و پاسخ برای داروهای استنشاقی نشان می‌دهد. MAC مربوط به شیرخواران و سالمندان کمتر از MAC مربوط به نوجوانان و جوانان است. اگر چند داروی بیهوشی هم‌زمان تجویز شوند، مقادیر MAC آنها، برهم علاوه می‌شود.

از جمله هالوتان، دسفلوران، انفلوران، ایزوفلوران، سووفلوران^۱ و متوکسی‌فلوران. این داروها بصورت گاز تجویز می‌شوند؛ فشارنسیبی آنها در هوای استنشاقی یا در خون و سایر بافت‌ها، معیاری برای غلظت آنها است. از آنجایی که فشار استاندارد کل مخلوط استنشاقی، برابر فشار جو است (۷۶۰ mmHg در سطح دریا)، فشار نسبی را می‌توان براساس درصد بیان کرد. در نتیجه، ۵۰٪ اکسید نیترو در هوای استنشاقی، فشار نسبی ۳۸۰ mmHg خواهد داشت. سرعت القاء بیهوشی به چند عامل بستگی دارد که در ادامه بحث می‌شود.

۱. **حلالیت** — هرچه دارو با خون سریع‌تر به تعادل برسد، با سرعت بیشتری به مغز می‌رسد و بیهوشی ایجاد می‌کند. داروهایی که ضریب بخش گاز به خون^۲ پایین دارند (مثل اکسید نیترو) نسبت به داروهای دارای حلالیت بالا در خون (مانند هالوتان) زودتر به تعادل می‌رسند (شکل ۱-۲۵). ضریب بخش گاز به خون برای داروهای بیهوشی استنشاقی در جدول ۱-۲۵ ذکر شده است.

۲. **فشارنسیبی گاز استنشاقی** — هرچه فشار نسبی گاز در ریه‌ها بیشتر باشد، سطح دارو در خون سریع‌تر افزایش می‌یابد. از این خاصیت می‌توان سود جست و در ابتدا غلظتی بالاتر از میزان لازم برای حفظ بیهوشی تجویز کرد.

۳. **سرعت تهویه** — هرچه سرعت تهویه بیشتر باشد، فشار نسبی دارو در حبابچه‌ها و خون سریع‌تر افزایش می‌یابد و بیهوشی سریع‌تر آغاز می‌شود (شکل ۲-۲۵). از این اثر در القاء بیهوشی استفاده می‌شود.

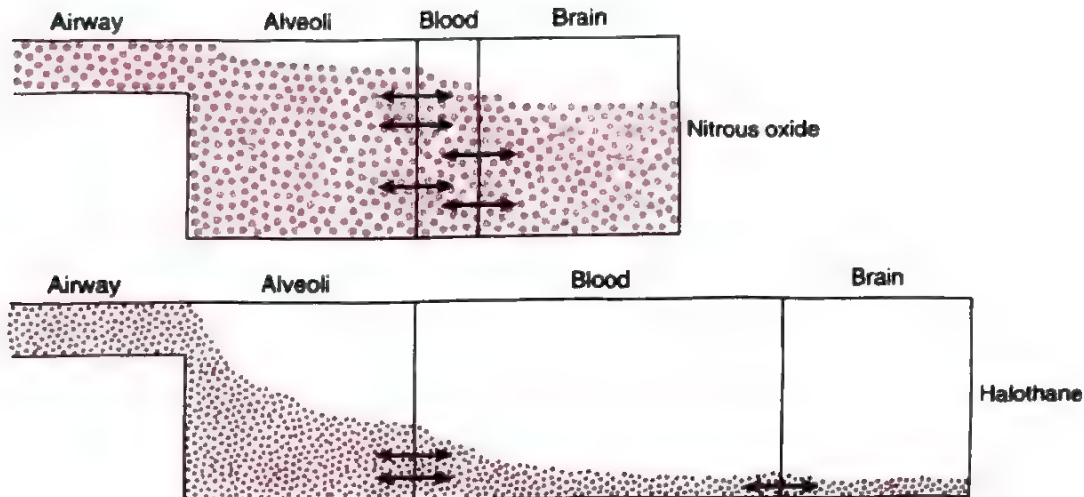
۴. **جریان خون ریوی** — هرچه جریان خون ریوی بیشتر باشد، فشار نسبی گاز با سرعت کمتری افزایش می‌یابد و لذا بیهوشی کندتر آغاز می‌شود. اگر جریان خون ریوی کم باشد، آغاز بیهوشی سریع‌تر خواهد بود. در بیمار مبتلا به شوک، این عامل ممکن است سرعت آغاز بیهوشی را با داروهای دارای حلالیت زیاد در خون، افزایش دهد.

۵. **شیب غلظت (گرادیان) شریانی-وریدی** — برداشت

1- sevoflurane

2- blood: gas partition coefficient

3- minimum alveolar concentration



شکل ۱-۲۵. چرا القای بیهوشی با استفاده از گازهای محلول‌تر، کندتر و با گازهای کمتر محلول، سریع‌تر است؟ در این شکل، میزان حل‌الیت به وسیلهٔ ابعاد فضای خونی نمایش داده شده است (هر چه گاز محلول‌تر باشد فضای خونی بزرگتر است). به ازاء یک غلظت یا فشار نسبی معین برای ۲ گاز بیهوش‌کننده در هوای دم، مدت زمان بیشتری برای هالوتان (نسبت به اکسید نیترو) طول خواهد کشید تا فشار نسبی در خون به اندازهٔ فشار نسبی در حبابچه‌ها شود. با توجه به این که غلظت در مغز سریع‌تر از غلظت در خون بالا نمی‌رود، آغاز بیهوشی با هالوتان بسیار کندتر از اکسید نیترو می‌باشد.

جدول ۱-۲۵. ویژگی‌های هوشبرهای استنشاقی.

Anesthetic	Blood:Gas Partition Coefficient	Minimum Alveolar Concentration (%) ^a	Metabolism
Nitrous oxide	0.47	>100	None
Desflurane	0.42	6.5	<0.1%
Sevoflurane	0.69	2.0	2-5% (fluoride)
Isoflurane	1.40	1.4	<2%
Enflurane	1.80	1.7	8%
Halothane	2.30	0.75	>40%
Methoxyflurane	12	0.16	>70% (fluoride)

^a Minimum alveolar concentration (MAC) is the anesthetic concentration that eliminates the response in 50% of patients exposed to a standardized painful stimulus. In this table, MAC is expressed as a percentage of the inspired gas mixture.

Modified and reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2007.

ت) اثرات داروهای بیهوشی استنشاقی

۱. اثرات CNS – داروهای بیهوشی استنشاقی، سرعت متابولیسم مغز را کاهش می‌دهند. این داروها با کاهش مقاومت عروقی، جریان خون مغزی را افزایش می‌دهند. در نتیجه، فشار داخل جمجمه ممکن است افزایش یابد. غلظت بالای انفلوران ممکن است فعالیت نیزه - و - موج

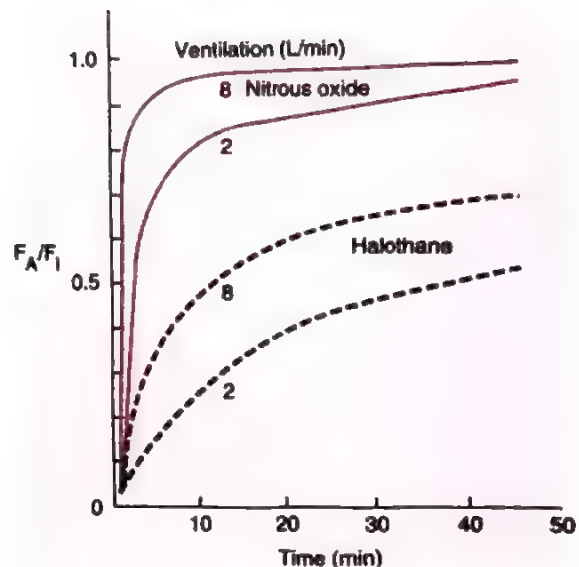
و) گذرای انقباضات عضلانی ایجاد

کند، ولی این تأثیر منحصر به این دارو است. هرچند قدرت اکسید نیترو پایین است (یعنی MAC بالایی دارد)، تأثیر ضددرد و فراموشی‌زائی آن شدید می‌باشد.

۲. اثرات قلبی-عروقی – اکثر داروهای بیهوشی

برونش بیانجامد. بوی تند انفلوران باعث حبس نفس و محدودیت استفاده از آن در القای بیهوشی می‌شود.

۴. سمیت — بندرت هیپاتیت پس از جراحی، در پی بیهوشی با هالوتان، در افراد مبتلا به شوک هیپوولمیک یا سایر استرس‌های شدید رخ می‌دهد. مکانیسم سمیت کبد مشخص نیست اما ممکن است به علت تشکیل متابولیت واکنش‌گر باشد که باعث سمیت مستقیم شده یا پاسخ‌های با واسطه ایمنی را برمی‌انگیزند. فلورید حاصل از متابولیسم متوکسی‌فلوران (و احتمالاً انفلوران و سووفلوران) ممکن است بعد از بیهوشی طولانی باعث نارسایی کلیوی شود. تماس درازمدت با اکسید نیترو، فعالیت متیونین سنتاز را کاهش می‌دهد و ممکن است باعث کم‌خونی مگالوبلاستیک شود. در افراد مستعد ممکن است تجویز هوش‌برها همراه با مسدودکننده‌های عصبی-عضلانی (به ویژه سوکسینیل‌کولین) باعث هیپرترمی بدخیم^۱ شود. این عارضه نادر شاید در برخی موارد ناشی از جهش‌هایی در جایگاه‌های ژنی گیرندهٔ ریانودین (RyR1) باشد. سایر جایگاه‌های ژنی برای هیپرترمی بدخیم عبارت‌اند از ال‌های ژن‌های جهش‌یافته‌ای که کانال‌های کلسیمی نوع L عضله اسکلتی را رمزگذاری می‌کنند. آزادسازی مهارنشدهٔ کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک عضلات اسکلتی، موجب اسپاسم عضلانی، هیپرترمی و اختلالات اتونوم می‌شود (جدول ۲-۱۶). دانترولن برای درمان این عارضهٔ تهدیدکنندهٔ حیات تجویز می‌شود و اقدامات حمایتی همراه لازم است.



شکل ۲-۲۵. سرعت تهویه و فشار شریانی گاز بیهوش‌کننده. افزایش تهویه (۸ در مقابل ۲ لیتر در دقیقه) اثر بسیار بیشتری روی تعادل هالوتان نسبت به اکسید نیترو دارد.

استنشاقی، فشارخون شریانی را به طور متوسط کاهش می‌دهند. انفلوران و هالوتان عملکرد میوکارد را تضعیف می‌کنند و برون‌ده قلبی را کاهش می‌دهند. ایزوفلوران، دسفلوران، و سووفلوران عروق محیطی را متسع می‌کنند. افت فشارخون در اثر اکسید نیترو کمتر از دیگر داروهای بیهوشی استنشاقی می‌باشد. جریان خون کبد و کلیه بوسیلهٔ اکثر داروهای استنشاقی کاهش می‌یابد. داروهای بیهوشی استنشاقی عملکرد عضلهٔ قلب را تضعیف می‌کنند؛ این خاصیت در اکسید نیترو کمترین است. هالوتان و به میزان کمتر ایزوفلوران ممکن است میوکارد را به اثرات آریتمی‌زای کاتکول‌آمین‌ها حساس سازند.

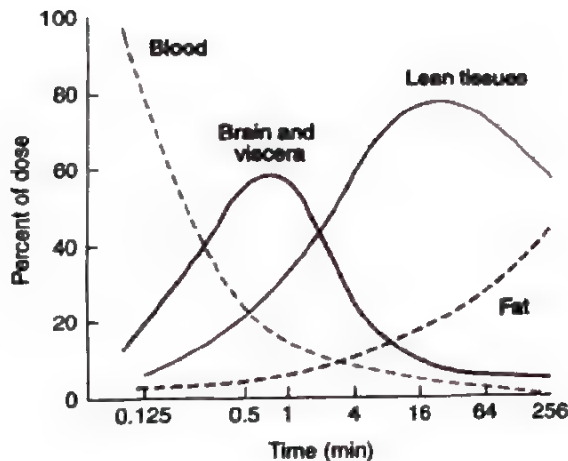
۳. اثرات تنفسی — سرعت تنفس ممکن است در اثر این داروها افزایش یابد، ولی حجم جاری و تهویه در دقیقه کاهش می‌یابد که در نتیجه، فشار CO_2 شریانی بالا می‌رود. این داروها پاسخ تهویه‌ای به هیپوکسی را، حتی در غلظت‌های زیر بیهوشی (مثلاً در جریان به هوش‌آمدن) کاهش می‌دهند. اکسید نیترو کمترین تأثیر را بر تنفس دارد. اکثر داروهای استنشاقی، برونش را متسع می‌کنند، اما دسفلوران یک محرک ریوی است و ممکن است به اسپاسم

حفظ مهارت: مکانیسم‌های پیام‌رسانی

(فصل ۳ را ببینید)

همانند اکثر داروها به نظر می‌رسد که داروهای بیهوشی عمومی نیز از طریق تعامل با موکول‌های گیرندهٔ اختصاصی درگیر در پیام‌دهی سلولی عمل می‌کنند. به منظور مرور مجدد سعی کنید انواع اصلی مکانیسم‌های پیام‌دهی مرتبط با عملکرد داروهای راکه از طریق گیرنده‌ها عمل می‌کنند به خاطر بیاورید. به پاسخ در پایان این فصل مراجعه کنید.

داروهای بیهوشی وریدی



شکل ۳-۲۵. توزیع مجدد تیوپنتال بعد از تجویز یکجای داخل وریدی. توجه داشته باشید که محور زمان خطی نیست.

همراه داروهای بیهوشی استنشاقی و اوپیوئیدهای وریدی تجویز می‌گردد. آغاز اثر آن بر CNS کندتر از تیوپنتال و مدت اثر آن بیشتر می‌باشد. مواردی از تضعیف شدید تنفس پس از جراحی گزارش شده است. فلومازنیل (آنتاگونیست گیرنده بنزودیازپین) می‌تواند به رفع اثر میدازولام و سایر بنزودیازپین‌ها کمک کند.

ت) کتامین

از این دارو می‌توان برای القای بیهوشی تجزیه‌ای^۲ استفاده کرد، که در آن، هوشیاری از بین نمی‌رود، ولی فراموشی، عدم احساس درد، و کاتاتونی شدید ایجاد می‌گردد. کتامین از نظر شیمیایی هم خانواده فن‌سیکلیدین (یک داروی توهم‌زا) است و انتقال گلوتامات NMDA را مهار می‌کند. این دارو یک محرک قلبی-عروقی است و ممکن است فشار داخل جمجمه را افزایش دهد. واکنش‌های فوری که هنگام به هوش آمدن رخ می‌دهد^۳ نظیر عدم تشخیص زمان و مکان، برآشفستگی و توهمات که در جریان بازگشت از بیهوشی کتامین ایجاد می‌شود می‌تواند با استفاده بنزودیازپین‌ها قبل از جراحی کاهش یابد.

الف) پروپوفول

پروپوفول با همان سرعت باریتورات‌های وریدی، بیهوشی را ایجاد می‌کند و تأثیر آن زودتر محو می‌شود. پروپوفول تأثیر ضداستفراغ دارد و رفع اثر آن، در پی تزریق وریدی درازمدت، به تأخیر نمی‌افتد. این دارو معمولاً به عنوان جزئی از بیهوشی متعادل و برای جراحی‌های سرپایی تجویز می‌شود. پروپوفول در ایجاد آرام‌بخشی طولانی‌مدت در بیمارانی که در وضعیت مراقبت ویژه به سر می‌برند نیز مؤثر است. پروپوفول ممکن است در جریان القای بیهوشی، افت شدید فشارخون ایجاد کند که عمدتاً در اثر کاهش مقاومت محیطی می‌باشد. در مورد پروپوفول، پاکسازی تام بدن بیش از جریان خون کبدی است که این نشان می‌دهد حذف آن، علاوه بر آنزیم‌های کبدی، از سایر مکانیسم‌ها نیز بهره می‌گیرد. فس پروپوفول که یک پیش‌داروی محلول در آب است سریعاً در بدن توسط فسفاتاز قلیایی تجزیه و به پروپوفول تبدیل می‌شود. با این حال، شروع اثر و رفع اثر آن نسبت به پروپوفول آهسته‌تر است. تزریق آن آسان‌تر است و به نظر می‌رسد باعث ایجاد درد کمتری در محل تزریق نسبت به اشکال استاندارد دارو می‌شود، ولی بسیاری از بیماران، دچار گزگز می‌شوند.

ب) باریتورات‌ها

تیوپنتال و متوهگزیتال^۱ بسیار محلول در چربی هستند و لذا به سرعت به مغز وارد می‌شوند و بیهوشی جراحی در طی یک دوره گردش خون (کمتر از ۱ دقیقه) روی می‌دهد. از این داروها برای القای بیهوشی و برای جراحی‌های کوچک استفاده می‌شود. بیهوشی حاصل از تیوپنتال با توزیع مجدد دارو از مغز به سایر بافت‌های دارای گردش خون فراوان، خاتمه می‌یابد، ولی متابولیسم کبدی برای حذف آنها از بدن لازم است (شکل ۳-۲۵). باریتورات‌ها باعث تضعیف تنفسی و قلبی-عروقی می‌شوند؛ همچنین بدلیل کاهش جریان خون مغز، فشار داخل جمجمه را کاهش می‌دهند.

پ) بنزودیازپین‌ها

میدازولام به طور گسترده‌ای به عنوان داروی کمکی به

1- methohexital
3- emergence reactions

2- dissociative anesthesia

ث) اوپیوئیدها

مورفین و فنتانیل^۱ به همراه سایر مضعف‌های CNS (اکسید نیترو، بنزودیازپین‌ها) در پروتکل‌های بیهوشی به کار می‌رود (بویژه در بیماران پرخطر که ممکن است یک بیهوشی کامل را تحمل نکنند ارزشمند است). تجویز اوپیوئیدهای وریدی ممکن است باعث سفتی دیواره قفسه‌سینه شود که تهویه را مختل می‌کند. پس از جراحی، سرکوب تنفس ناشی از این داروها را می‌توان با نالوکسان برطرف کرد. منظور از **بیهوشی روانگردان^۲**، یک وضعیت عدم احساس درد و فراموشی است که در اثر تجویز فنتانیل به همراه دروپریدول و اکسید نیترو ایجاد می‌شود. اوپیوئیدهای جدید مشابه فنتانیل، برای بیهوشی داخل وریدی معرفی شده‌اند. آلفنتانیل و رمیفنتانیل^۳ برای القاء بیهوشی تجویز می‌شوند. تأثیر رمیفنتانیل زودتر از سایر اوپیوئیدها محو می‌گردد، زیرا به سرعت توسط استرازهای خونی و بافتی متابولیزه می‌شود.

ج) اتومیدات^۴

این مشتق ایمیدازول، بیهوشی را با سرعت القا می‌کند و عملکرد قلب یا سرعت تنفس را به میزان ناچیزی تغییر می‌دهد؛ مدت اثر آن کوتاه است. این دارو مسکن نیست و مزیت اصلی آن، القای بیهوشی در افراد مبتلا به محدودیت ذخیره قلبی یا تنفسی می‌باشد. اتومیدات در محل تزریق ممکن است درد و میوکلونوس و بعد از جراحی، تهوع ایجاد کند. تجویز طولانی‌مدت ممکن است غده فوق‌کلیه را سرکوب کند.

چ) دکس‌مدتومیدین

این داروی با اثر آگونیست α_2 - آدرنرژیک مرکزی هنگامی که بصورت داخل وریدی مصرف شود، اثرات ضد درد و آرامبخش دارد. سرعت پاکسازی این دارو بالا بوده، بنابراین نیمه عمر آن کوتاه است. دکس‌مدتومیدین عمدتاً برای تسکین کوتاه‌مدت در شرایط ICU بکار می‌رود. هنگامی که این دارو برای بیهوشی عمومی استفاده می‌شود، دوز موردنیاز برای بیهوشی استنشاقی و داخل وریدی را کاهش می‌دهد.

سؤالات

۱. یک گاز هالوژنه جدید، ضریب بخش گاز به خون برابر با ۰/۵ و MAC برابر با ۱٪ دارد. کدام یک از جملات زیر در رابطه با این دارو دقیق‌تر است؟ (برای مقایسه داروها به جدول ۱-۲۵ مراجعه کنید).
- الف) تعادل بین فشار گاز شریانی و وریدی، بسیار کند برقرار می‌شود.
- ب) این دارو پس از متابولیسم کبدی، یون فلوراید آزاد می‌کند.
- ج) حلالیت این دارو در خون بیش از ایزوفلوران است.
- د) اثر آن با همان سرعت اکسید نیترو ظاهر می‌گردد.
- ه) این دارو از هالوتان قوی‌تر است.
۲. کدام یک از جملات زیر در رابطه با تأثیر داروهای بیهوشی غلط است؟
- الف) در جریان بیهوشی با هالوتان، عضله صاف برونشیولی شل می‌شود.
- ب) در اغلب موارد، سفتی عضلات قفسه‌سینه در پی تجویز فنتانیل رخ می‌دهد.
- ج) انقباضات عضلانی خفیف و سراسری در دوز بالای انفلوران روی می‌دهد.
- د) هپاتیت شدید در پی مصرف دسفلوران گزارش شده است.
- ه) مصرف میدازولام در حین جراحی به همراه داروهای استنشاقی، رفع بیهوشی پس از جراحی را کند می‌کند.
۳. یک مرد ۲۳ ساله مبتلا به فتوکروموسیتوما، فشارخون ۱۹۰/۱۲۰ mmHg و هماتوکریت ۵۰٪ دارد. عملکرد ریوی و کلیوی طبیعی است. سطح کاتکول‌آمین‌ها بالا بوده و تومور شکمی در MRI کاملاً واضح است. بیمار قرار است جراحی شود. کدام یک از داروهای زیر نباید جزء پروتکل بیهوشی باشد؟
- الف) دسفلوران
- ب) فنتانیل
- ج) ایزوفلوران
- د) میدازولام
- ه) سووفلوران

1- fentanyl

2- neuroleptanesthesia

3- remifentanyl

4- etomidate

۴. کدام یک از جملات زیر در رابطه با اکسید نیترو صحیح است؟

الف) این دارو بدلیل عدم سرکوب قلبی - عروقی، همچنان جزء مفیدی از پروتکل‌های بیهوشی است.
ب) کم‌خونی یک عارضه شایع در افرادی است که بیش از ۲ ساعت در معرض اکسید نیترو بوده‌اند.

ج) این دارو قوی‌ترین هوشبر استنشاقی است.

د) یک رابطه مستقیم بین مصرف اکسید نیترو با هیپرترمی بدخیم وجود دارد.

ه) تا ۵۰ درصد اکسید نیترو از طریق متابولیسم کبدی دفع می‌شود.

۵. کدام یک از جملات زیر در رابطه با MAC داروهای بیهوشی صحیح‌تر است؟

الف) هرچه MAC پایین‌تر باشد، قدرت دارو کمتر است.

ب) MAC در سالمندان افزایش می‌یابد.

ج) MAC اطلاعاتی را در رابطه با شیب منحنی دوز - پاسخ در اختیار می‌گذارد.

د) مقدار MAC متوکسی‌فلوران، بسیار پایین است.

ه) تجویز هم‌زمان اپیوئیدها، MAC داروهای استنشاقی را افزایش می‌دهد.

۶. بیهوشی تام‌وریدی با فنتانیل برای یک زن نحیف مسن انتخاب شده که قرار است جراحی قلب بشود. کدام یک از جملات زیر در رابطه با این پروتکل بیهوشی صحیح است؟

الف) فنتانیل پاسخ افزایش فشار خون به تحریک جراحی را کنترل می‌کند.

ب) انتظار داریم عضلات اسکلتی کاملاً شل بشوند.

ج) اپیوئیدها مانند فنتانیل اثرات تحریک‌کننده قلبی مفیدی فراهم می‌کنند.

د) بیمار ممکن است در حین جراحی هوشیار شود و پس از جراحی، آن را به یاد آورد.

ه) بیمار ممکن است در حین جراحی، درد را احساس کند.

سراسری عضلات اسکلتی به همراه هیپرترمی شدید می‌باشد. در گزارش آزمایشگاه، هیپرکالمی و اسیدوز ملاحظه می‌شود.

۷. این عارضه غیرمعمول بیهوشی، به کدام دلیل رخ داده است؟

الف) آزادسازی استیل‌کولین از پایانه‌های عصبی عضلات اسکلتی

ب) فعال شدن گیرنده‌های دوپامین مغز توسط هالوتان

ج) انسداد عقده‌های اتونوم توسط توبوکورارین

د) آزادسازی کلسیم در عضله اسکلتی

ه) متابولیت‌های سمی اکسید نیترو

۸. تجویز فوری کدام دارو لازم است؟

الف) آتروپین

ب) باکلوفن

ج) دانترولن

د) ادروفونیوم

ه) فلومازنیل

۹. اگر از کتامین به عنوان تنها داروی بیهوشی برای جانداختن در رفتگی شانه استفاده شود، کدام اثر را خواهد داشت؟

الف) تسکین درد ب) برادیکاردی

ج) افت فشارخون د) سفتی عضلات

ه) تضعیف تنفسی

۱۰. جمله زیر در مورد کدام داروی زیر صحیح است؟

استفراغ پس از جراحی در پی تجویز داخل وریدی این دارو نادر است؛ بیمار زودتر از سایر بیهوشی‌ها، به راه می‌افتد.

الف) انفلوران

ب) اتومیدات

ج) میدازولام

د) پروپوفول

ه) تیوپنتال

پاسخ‌ها

۱. ضریب بخش گاز به خون در یک هوش‌بر استنشاقی تعیین‌کننده ویژگی‌های کینتیک آن است. هرچه ضریب حلالیت گاز در خون کمتر باشد، اثر دارو سریع‌تر ظاهر

۷-۸: برای یک مرد ۲۰ ساله که قرار است جراحی فتق بشود، هالوتان، اکسید نیترو و توبوکورارین (برای شل کردن عضلات اسکلتی) تجویز شده است. این بیمار به سرعت به تاکیکاردی و افزایش فشارخون دچار می‌شود. سفتی

است. یک ایراد این داروها، به یادآوردن وقایع جراحی است که برای کاهش این عارضه می‌توان از یک بنزودیازپین استفاده کرد. یک ایراد دیگر، هیپرتانسیون ناشی از محرک جراحی است. افزودن یک داروی گشادکننده عروق (مانند نیتروپروساید) یا یک مسدودکننده بتا (مانند اسمولول) ممکن است برای پیشگیری از هیپرتانسیون حین جراحی لازم باشد. پاسخ گزینه "د" است.

۷. هیپرترمی بدخیم یک عارضه نادر ولی خطرناک است که در جریان بیهوشی عمومی با هوشبرهای هالوژنه و شل‌کننده‌های عضلانی (بویژه سوکسینیل کولین و توبوکورارین) ممکن است رخ دهد. رهاسازی کلسیم از عضلات اسکلتی موجب اسپاسم عضلات، هیپرترمی، و ناپایداری اتونوم می‌شود. عوامل ژنتیک زمینه‌ساز عبارتند از میوپاتی بالینی ناشی از جهش در گیرنده ریانودین یا گیرنده‌های کانال‌های کلسیمی نوع L در عضله اسکلتی. اکسید نیترو متابولیزه نمی‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۸. دانترولن داروی انتخابی در هیپرترمی بدخیم است که از آزادسازی کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک عضله اسکلتی پیشگیری می‌کند. اقدامات مناسب برای کاهش درجه حرارت بدن، کنترل فشارخون، و برقراری تعادل اسید - باز و الکترولیت‌ها لازم است. پاسخ گزینه "ج" است.

۹. کتامین یک محرک قلبی - عروقی است که ضربان قلب و فشارخون را افزایش می‌دهد. بخشی از آن به علت تحریک مرکزی سمپاتیک و احتمالاً مهار بازجذب نوراپی نفرین در پایانه‌های سمپاتیک است. تسکین درد و فراموشی روی می‌دهد، تون عضلانی حفظ می‌شود و سرکوب تنفسی ناچیز است. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. پروپوفول به طور گسترده در بیهوشی به کار می‌رود و بویژه برای جراحی‌های سرپایی مفید است. مزایای این دارو عبارتند از تأثیر ضداستفراغ و برگشت سریع‌تر از بیهوشی (به نسبت سایر داروهای وریدی). پروپوفول اثرات تجمعی ندارد، احتمالاً به این دلیل که نیمه‌عمر آن کوتاه است (۲ تا ۸ دقیقه). هم‌چنین از این دارو برای آرامبخشی طولانی در جریان مراقبت‌های بحرانی استفاده می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

می‌شود و به هوش آمدن سریع‌تر خواهد بود. این داروی جدید مشابه اکسید نیترو، ولی بسیار قوی‌تر از آن است (چون MAC پایین دارد). همه هوش‌برهای هالوژنه تحت متابولیسم کبدی قابل توجه قرار نگرفته و یون‌های فلورید آزاد نمی‌کنند. پاسخ گزینه "د" است.

۲. هپاتیت متعاقب بیهوشی عمومی در اثر مصرف هالوتان گزارش شده، هرچند میزان بروز آن، بسیار پایین (فقط ۱ مورد در هر ۲۰,۰۰۰ تا ۳۵,۰۰۰ بیمار) است. سمیت کبدی در پی تجویز دسفلوران یا سایر هوش‌برهای استنشاقی گزارش نشده است. با این حال، رهاسازی فلورید ناشی از استفاده طولانی‌مدت متوکسی فلوران باعث نارسایی کلیوی می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۳. ایزوفلوران نیز همانند هالوتان (نام برده نشده) حساسیت عضله قلب به کاتکول آمین‌ها را افزایش می‌دهند. آریتمی ممکن است در بیمارانی که سطح بالای اپی نفرین و نوراپی نفرین دارند (مانند افراد مبتلا به فتوکروموسیتوما) رخ دهد. احتمال بروز آریتمی با سایر داروهای بیهوشی جدید ناچیز است. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. کم‌خونی در اثر مواجهه با اکسید نیترو تا ۶ ساعت گزارش نشده است. اکسید نیترو ضعیف‌ترین هوشبر استنشاقی است و این ماده در بروز هیپرترمی بدخیم نقشی ندارد. بیش از ۹۸٪ این گاز از طریق بازدم خارج می‌گردد. پاسخ گزینه "الف" است.

۵. MAC با قدرت دارو رابطه معکوس دارد (MAC پایین نشانگر قدرت بالای دارو است). MAC هیچ اطلاعی در رابطه با شیب منحنی دوز - پاسخ در اختیار نمی‌گذارد. تجویز هم‌زمان اویپتوئید یا تضعیف‌کننده‌های CNS با هوشبرهای استنشاقی، MAC را کاهش می‌دهد. همانند اکثر تضعیف‌کننده‌های CNS، سالمندان حساس‌تر بوده و لذا MAC پایین‌تر است. متوکسی فلوران کمترین ضریب بخش گاز به خون را در میان داروهای استنشاقی موجود دارد. پاسخ گزینه "د" است.

۶. اویپتوئیدهای وریدی (مانند فنتانیل)، در اغلب جراحی‌های قلب به کار می‌روند، زیرا باعث تسکین کامل درد و سرکوب قلبی کمتر از هوشبرهای استنشاقی می‌شوند. این داروها محرک قلبی نبوده و در پی تجویز فنتانیل، احتمال سفتی عضلات اسکلتی، بیش از شل شدن آنها

پاسخ حفظ مهارت: مکانیسم‌های پیام‌رسانی

(فصل ۲ را ببینید)

۱. گیرنده‌هایی که نسخه‌برداری ژنی را تغییر می‌دهند، استروئیدهای غدد فوق‌کلیه و کتارها
۲. گیرنده‌های واقع بر آنزیم‌های ترشح‌شایی، انسولین
۳. گیرنده‌هایی که ژانوس کینازها را فعال می‌کنند و مولکول‌های STAT را تغییر می‌دهند، سیتوکین‌ها
۴. گیرنده‌هایی که مستقیماً به کانال‌های یونی متصل می‌شوند، گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین، GABA و گلیسین
۵. گیرنده‌هایی که پوسید پروتئین G با آنزیم‌ها مزوج می‌شوند، بسیاری از مواد درون‌زاد (مانند استیل‌کولین، نوراپی‌نفرین و سروتونین) و داروها
۶. گیرنده‌هایی که آنزیم یا ناقل هستند، استیل کولین استراز، آنزیم مبدل آنژیوتانسین، گریپک آنزیدراز، ناقل مقابل H^+/K^+ (۱)

1- H^+/K^+ antiporter

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- داروهای بیهوشی استنشاقی و ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک آنها را شرح دهید.
 - معنای اصطلاحات زیر را شرح دهید: (۱) ضریب بخش گاز به خون؛ (۲) حداقل غلظت داروی هوشبر در جابج‌ها (MAC).
 - هدف‌های مولکولی احتمالی برای تأثیر داروهای هوشبر را مشخص کنید.
 - رابطه ضریب بخش گاز به خون یک هوشبر استنشاقی را با سرعت آغاز بیهوشی و زمان به هوش آمدن توضیح دهید.
 - ویژگی‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروهای بیهوشی وریدی رایج را شرح دهید.

زیرگروه	سازوکار احتمالی	اثرات فارماکولوژیک	فارماکوکینتیک	سمیت و ملاحظات
---------	-----------------	--------------------	---------------	----------------

هوشبرهای استنشاقی

دسفلوران	مهار با واسطه GABA را تسهیل می‌کند؛ گیرنده‌های مغزی NMDA و گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین را مسدود می‌کند	افزایش جریان خون مغزی؛ انفلوران و هالوتان برون‌ده قلبی را کاهش می‌دهند. سایر داروها باعث اتساع عروق می‌شوند؛ همگی باعث کاهش عملکرد تنفسی - تحرک ریه‌ها (دسفلوران) می‌شوند.	سرعت آغاز بیهوشی و خاتمه آن بسته به ضریب بخش‌گاز به خون متغیر است؛ به هوش آمدن عمدتاً به خاطر توزیع مجدد از مغز به سایر بافت‌هاست.	سمیت: یسط اثرات روی مغز، قلب/عروق، ریه‌ها. تداخلات دارویی: اثرات تضعف افزایشی CNS با بسیاری از داروها به ویژه اپیوئیدها و آرام‌بخش - خواب‌آورها
----------	--	--	--	---

هوشبرهای وریدی

باربیتورات‌ها

تیوپنتال	باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها، اتومیدات، و پروپوفول مهار گیرنده‌های GABA _A با واسطه GABA را تسهیل می‌کند	تضعیف قلبی - عروقی و تنفسی؛ کاهش فشار داخل جمجمه	حالاتی بالا در چربی - شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاه به دلیل توزیع مجدد	بسط اثرات تضعیف‌کنندگی CNS؛ اثرات تضعف افزایشی با بسیاری از داروها
----------	---	--	--	--

بنزودیازپین‌ها

میدازولام

بنزودیازپین‌ها: کمتر از باربیتورات‌ها تضعیف‌کننده هستند	شروع اثر آهسته‌تر اما مدت اثر طولانی‌تر از باربیتورات‌ها	سرکوب تنفسی پس از جراحی که با فلومازنیل قابل برگشت است.
---	--	---

تفکیک‌کننده (Dissociative)

کتامین

تحرک گیرنده‌های NMDA توسط گلوتامات را مسدود می‌کند	بی‌دردی، فراموشی، و کاتاتونی با حفظ "هشیاری"؛ تحرک قلبی - عروقی!	مدت اثر متوسط - متابولیسم کبدی	افزایش فشار داخل جمجمه؛ واکنش‌های به هوش آمدن
--	--	--------------------------------	---

ایمیدازول

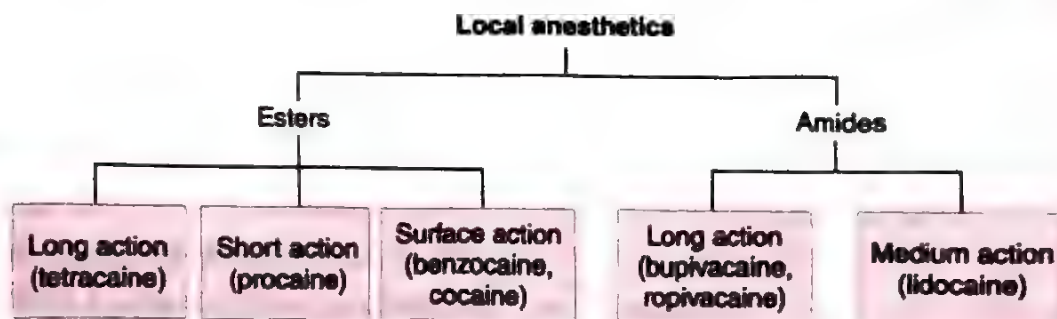
اتومیدات

اثر حداقل روی عملکرد قلبی - عروقی و تنفسی	مدت اثر کوتاه به علت توزیع مجدد	بی‌دردی ایجاد نمی‌کند، درد در محل تزریق (ممکن است نیازمند اپیوئیدها باشد)، میوکلونوس، تهوع، و استفراغ
---	---------------------------------	---

جدول خلاصه داروها: داروهای بیهوشی عمومی (ادامه)

زیرگروه	سازوکار احتمالی	اثرات فارماکولوژیک	فارماکوکینتیک	سمیت و تداخلات
اپیونیدها				
فتتانیل	با گیرنده‌های μ ، κ و δ	بی‌دردی قابل توجه،	شروع اثر سریع با	سرکوب تنفسی - با
آلفنتانیل	پپتیدهای اپیوئیدی	سرکوب تنفسی (فصل	آلفنتانیل و رامیفنتانیل	نالوکسان قابل برگشت
رمیفنتانیل	درونزاد تعامل می‌کنند	(۳۱)	(آلفا)	است
(Remifentanyl)				
مورفین				
فنل‌ها				
پروپوفول،	نامشخص	پروپوفول: اتساع عروق	پروپوفول: شروع اثر	افت فشارخون (حین
فسیروپوفول		و افت فشارخون؛	سریع و بازایی	آلفا)، تضعیف قلبی -
		اینوتروپسم منفی.	هشیاری سریع به علت	عروقی
		فسیروپوفول محلول	غیرفعال شدن	
		در آب است.		

بی حس موضعی زمانی روی می دهد که انتقال تکانه های حسی از یک ناحیه از بدن به طرف CNS مسدود می شود. بی حس کننده های موضعی، گروهی از داروها با ساختار شیمیایی مشابه (استرها و آمیدها) هستند که کانال های سدیم را در غشاهای تحریک پذیر مسدود می کنند. با توجه به این که این داروها را می توان با استعمال موضعی یا تزریق به ناحیه هدف تجویز کرد، اثر بی حس کننده می تواند به یک ناحیه محدود شود (مانند قرنیه یا بازو). اگر این داروها از راه وریدی تجویز شوند، بر سایر بافت ها اثر خواهند گذاشت.



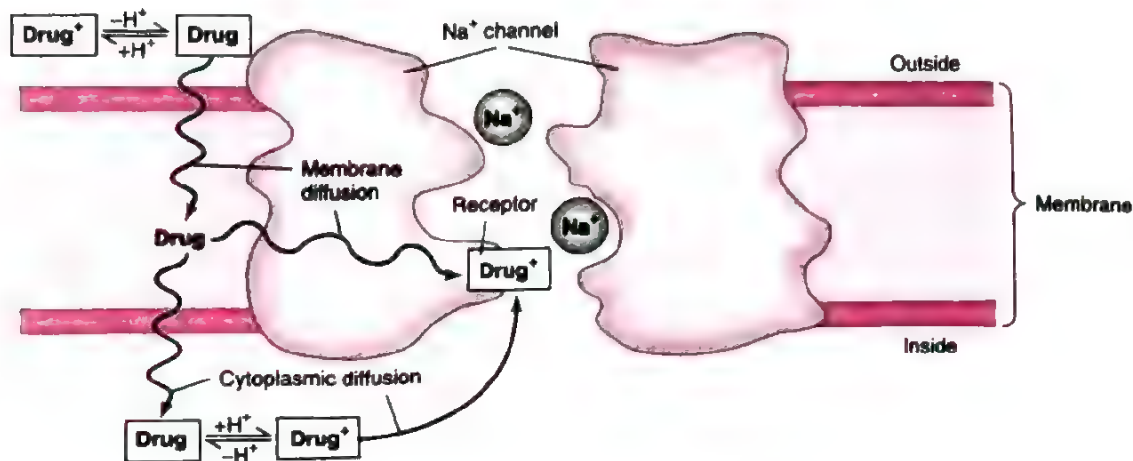
موضعی بین ۸ و ۹ است (بنزوکائین یک استثناء می باشد)، تغییرات pH بافتی در اثر عفونت می تواند تأثیر زیادی بر نسبت داروی یونیزه به غیر یونیزه داشته باشد. سؤال درباره شکل فعال دارو (یونیزه در مقابل غیر یونیزه) در ادامه بحث می شود.

فارماکوکینتیک

بسیاری از بی حس کننده های موضعی کوتاه اثر به آسانی از محل تزریق به خون جذب می شوند. بنابراین مدت اثر موضعی کوتاه خواهد بود، مگر آن که جریان خون ناحیه کاهش یابد. برای نیل به این هدف، یک منقبض کننده عروق (معمولاً یک آگونیست آلفا) به همراه داروی بی حس

ساختار شیمیایی

اکثر بی حس کننده های موضعی، استر یا آمید از مشتقات ساده بنزن هستند. طبقه بندی بی حس کننده های موضعی براساس همین ساختار شیمیایی و مدت اثر دارو می باشد. تمام بی حس کننده های موضعی حداقل یک ریشه آمینی قابل یونیزه شدن دارند و لذا بازهای ضعیفی هستند که با گرفتن یک پروتون (H^+) باردار می شوند. همان طور که در فصل ۱ گفته شد، میزان یونیزاسیون تابعی از pK_a دارو و pH محیط است. با توجه به این که pH بافت ها ممکن است از ۷/۴ فیزیولوژیک تغییر کند (مثلاً در یک بافت مبتلا به عفونت، به ۶/۴ برسد)، میزان یونیزاسیون دارو متغیر خواهد بود. با توجه به این که pK_a اکثر داروهای بی حس کننده



شکل ۱-۲۶. نمایی از کانال سدیم در یک غشاء تحریک‌پذیر (مانند یک آکسون) و مسیرهایی که از آنها، یک مولکول بی‌حس‌کننده موضعی (Drug) ممکن است به گیرنده خود برسد. وقتی دارو به گیرنده متصل شود، یون‌های سدیم نمی‌توانند از درون کانال عبور کنند. بی‌حس‌کننده موضعی در حالت غیرباردار خود در داخل غشاء منتشر می‌شود. در فضاهای آبی خارج و داخل سلولی، حالت باردار دارو (Drug^+) نیز وجود دارد.

موضعی را تسریع می‌نماید؛ اشکال یونیزه چنین داروهایی سریعتر از اشکال غیریونیزه دفع می‌شوند.

مکانیسم اثر

بی‌حس‌کننده‌های موضعی کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ را مسدود می‌کنند و ورود یون‌های سدیم را کاهش می‌دهند؛ لذا با جلوگیری از دپلاریزاسیون غشاء، هدایت پتانسیل عمل را متوقف می‌کنند. بی‌حس‌کننده‌های موضعی از طریق سیتوپلاسم یا غشاء، به گیرنده‌های خود می‌رسند (شکل ۱-۲۶). از آنجایی که مولکول دارو باید با عبور از غشاء لیپیدی به سیتوپلاسم برسد، حالت محلول‌تر در چربی (غیریونیزه) غیرباردار، سریع‌تر از حالت یونیزه به غلظت داخل سلولی مؤثر می‌رسد. از سوی دیگر، در داخل آکسون، حالت یونیزه دارو (باردار)، مسدودکننده مؤثرتری است. لذا هر دو شکل یونیزه و غیریونیزه دارو نقش مهمی ایفا می‌کنند، اولی در رسیدن سریع‌تر به گیرنده و دومی در القاء اثر. میل اتصال گیرنده داخل کانال سدیم به داروی بی‌حسی، تابعی از وضعیت کانال است (این‌که در حال استراحت، باز، یا غیرفعال باشد) و لذا از همان قوانین وابسته به مصرف و وابسته به ولتاژ تبعیت می‌کند که در فصل ۱۴ در رابطه با داروهای ضدآریمی مهارکننده کانال سدیم گفته شد. به خصوص اگر

تجویز می‌شود. کوکائین یک استثنای مهم محسوب می‌شود، زیرا خاصیت ذاتی مقلد سمپاتیک دارد (کوکائین از برداشت نورایی‌نفرین توسط پایانه‌های عصبی جلوگیری می‌کند). داروهای طولانی‌اثر (مانند تتراکائین، رویوآکائین، و بویوآکائین) کمتر به تجویز هم‌زمان یک منقبض‌کننده عروق نیاز دارند. فعالیت سطحی (امکان رسیدن به اعصاب سطحی در پی تجویز دارو به سطح غشاهای مخاطی) خاصیتی است که فقط در چند بی‌حس‌کننده موضعی از جمله کوکائین و بنزوکائین (هر دو به شکل موضعی، تنها در دسترس هستند)، لیدوکائین و تتراکائین وجود دارد.

متابولیسم بی‌حس‌کننده‌های موضعی استری توسط کولین‌استرازهای پلاسم (سودوکولین استراز) انجام می‌شود. سرعت متابولیسم پروکائین بسیار بالا (نیمه‌عمر ۱-۲ دقیقه)، در مورد کوکائین آهسته‌تر و در مورد تتراکائین بسیار آهسته است. آمیدها در کبد تاحدی توسط ایزوزیم‌های سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند. نیمه‌عمر لیدوکائین و پریلوکائین حدود ۱/۵ ساعت است. بویوآکائین و رویوآکائین طولانی‌اثرترین بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمیدی هستند که نیمه‌عمر آنها به ترتیب ۳/۵ و ۴/۲ ساعت می‌باشد. اختلال عملکرد کبد، نیمه‌عمر بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمیدی (و خطر سمیت آنها) را افزایش می‌دهد.

اسیدی‌شدن ادرار، یونیزاسیون بی‌حس‌کننده‌های

جدول ۱-۲۶. قابلیت بلوک شدن انواع رشته‌های عصبی.

Fiber Type	Function	Diameter (µm)	Myelination	Conduction Velocity (m/s)	Sensitivity to Block
Type A					
Alpha	Proprioception, motor	12-20	Heavy	70-120	+
Beta	Touch, pressure	5-12	Heavy	30-70	++
Gamma	Muscle spindles	3-6	Heavy	15-30	++
Delta	Pain, temperature	2-5	Heavy	12-30	+++
Type B	Preganglionic, autonomic	<3	Light	3-15	++++
Type C					
Dorsal root	Pain	0.4-1.2	None	0.5-2.3	++++
Sympathetic	Postganglionic	0.3-1.3	None	0.7-2.3	++++

Reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012.

ب) سایر بافت‌ها

اثرات این داروها بر قلب در فصل ۱۴ شرح داده شد (عوامل دارویی ضدآریتمی نوع I را ببینید). اکثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی اثر مسدودکنندگی ضعیفی بر انتقال عصبی - عضلانی در عضله اسکلتی دارند، ولی این اثر کاربرد بالینی ندارد. اثر بالابرنده خلق که توسط کوکائین ایجاد می‌شود، احتمالاً ناشی از تأثیر بر انتقال عصبی دوپامینی یا انتقال عصبی سایر آمین‌ها در CNS می‌باشد نه یک تأثیر بی‌حس‌کننده موضعی بر غشاهای عصبی.

کاربردهای بالینی

بی‌حس‌کننده‌های موضعی به طور معمول در جراحی‌های کوچک اغلب در ترکیب با تنگ‌کننده‌های عروق مانند اپی‌نفرین به کار می‌روند. شروع اثر این داروها ممکن است با افزودن بیکربنات سدیم تسریع شود چرا که بیکربنات دسترسی داخل سلولی این ترکیبات بازی ضعیف را بیشتر می‌کند. آر‌تی‌کائین^۱ سریع‌الاثربترین داروی بی‌حسی موضعی است. از این داروها در بی‌حسی نخاعی و بلوک اعصاب اتونوم در بیماری‌های ایسکمیک نیز استفاده می‌شود. تزریق اپیدورال آهسته با غلظت کم برای تسکین درد پس از جراحی

سایر عوامل یکسان باشند، رشته‌های عصبی که سرعت شلیک^۱ سریع‌تر دارند معمولاً قبل از رشته‌های عصبی با سرعت شلیک آهسته‌تر بلوک می‌شوند. غلظت بالای پتاسیم خارج سلولی می‌تواند فعالیت بی‌حس‌کننده موضعی را افزایش دهد، در حالی که افزایش کلسیم خارج سلولی، اثر آن را کاهش می‌دهد.

اثرات فارماکولوژیک

الف) اعصاب

حساسیت متمایز رشته‌های عصبی مختلف به بی‌حس‌کننده‌های موضعی، به قطر رشته، داشتن میلین، سرعت شلیک فیزیولوژیک، و موقعیت آناتومیک بستگی دارد (جدول ۱-۲۶). به طور کلی، رشته‌های کوچک آسان‌تر از رشته‌های بزرگ، و رشته‌های میلین‌دار آسان‌تر از رشته‌های فاقد میلین بلوک می‌شوند. رشته‌های درد فعال شده به سرعت پیام‌ها را منتقل می‌کنند و لذا حس درد ممکن است بصورت گزینشی توسط این داروها مهار گردد. رشته‌های واقع در محیط یک تنه عصبی ضخیم زودتر از رشته‌های واقع در مرکز بلوک می‌شوند، زیرا غلظت بالای داروی بی‌حسی در آنها سریع‌تر حاصل می‌شود.

پ) سایر اثرات سمی

پریلوکائین به فرآورده‌ای متابولیزه می‌شود که دارای ۵- تولوئیدین است و می‌تواند هموگلوبین را به متهموگلوبین تبدیل نماید. گرچه این فرآورده در افراد سالم به خوبی تحمل می‌شود اما حتی متهموگلوبینمی متوسط نیز در بیماران مبتلا به بیماری قلبی یا ریوی به عدم جبران خواهد انجامید. در برخی بیماران، علیه متابولیت‌های داروهای بی‌حسی استری، آنتی‌بادی ساخته می‌شود. واکنش‌های آلرژیک نسبت به بی‌حس کننده‌های موضعی نادر است و معمولاً با استفاده از داروهای آمیدی می‌توان از این عوارض پیشگیری کرد. در غلظت‌های بالا، بی‌حس کننده‌های موضعی ممکن است یک تأثیر نورو توکسیک موضعی داشته باشند (به ویژه در طناب نخاعی مهم است) که باعث آسیب بافتی و اختلال دائمی عملکرد می‌شود.

حفظ مهارت: عوارض قلبی بی‌حس کننده‌های موضعی

(فصل ۱۴ را ببینید)

پلکونه هیپروکالمی می‌تواند عوارض قلبی بی‌حس کننده‌های موضعی را افزایش دهد؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ت) درمان عوارض

درمان علامتی بهترین روش درمان عوارض شدید است؛ هیچ‌گونه پادزهری وجود ندارد. تشنجات در اغلب موارد با تجویز داخل وریدی دیازپام یا یک باربیتورات کوتاه‌اثر (مانند تیوپنتال) برطرف می‌شود. هیپروتنیلیاسیون با اکسیژن مفید است. گاه یک بلوک کننده عصبی - عضلانی برای مهار تشنج شدید لازم است. درمان عوارض قلبی - عروقی مسمومیت بویواکائین دشوار است و موارد مرگ و میر در افراد جوان و سالم گزارش شده است. گزارش شده که تجویز داخل وریدی چربی مفید بوده است.

سوالات

۱. کدام یک از موارد زیر جزء ویژگی‌های بی‌حس کننده‌های موضعی نیست؟

الف) افزایش مدت تحریک‌ناپذیری غشاء

به کار می‌رود (با همان شیوه تزریق اپیدورال داروهای اپیوئید؛ فصل ۳۱). با این حال، تزریقات مکرر اپیدورال با دوزهای بی‌حس کننده ممکن است باعث تاکی‌فیلاکسی شود. بی‌حس کننده‌های موضعی ممکن است برای کاهش درد در حول و حوش عمل مورد استفاده قرار گیرند. اشکال خوراکی و تزریقی بی‌حس کننده‌های موضعی گاهی اوقات به عنوان درمان مکمل در وضعیت‌های درد نوروپاتیک به کار می‌روند.

سمیت

الف) اثرات CNS

مهم‌ترین عوارض سمی اکثر بی‌حس کننده‌های موضعی در CNS است. تمامی این داروها می‌توانند طیفی از عوارض مرکزی را ایجاد کنند، از جمله سرگیجه، خواب‌آلودگی، بی‌قراری، نیستاگموس و تشنجات تونیک - کلونیک. در پی تشنجات شدید ممکن است کما همراه با سرکوب تنفسی و قلبی - عروقی رخ دهد.

ب) اثرات قلبی - عروقی

به استثنای کوکائین، تمام بی‌حس کننده‌های موضعی، عروق را متسع می‌کنند. افراد مبتلا به بیماری زمینه‌ای قلبی - عروقی ممکن است در سطوح پلاسمایی بالای این داروها، به بلوک قلبی و سایر اختلالات هدایتی قلب دچار شوند. بویواکائین که ترکیب راسمیک دو ایزومر است ممکن است عوارض شدید قلبی - عروقی از جمله آریتمی و افت فشارخون ایجاد کند. ایزومر - S آن یعنی لووبوپویوکائین اثرات سمی کمتری بر قلب دارد. اثرات سمی بر قلب در مورد رویواکائین که برای بی‌حسی اعصاب محیطی به کار می‌رود نیز گزارش شده است. کوکائین دلیل مهار برداشت اپی‌نفرین در پایانه‌های عصبی سمپاتیک و انقباض عروق می‌تواند عوارض قلبی - عروقی ایجاد کند. اگر کوکائین مورد سوء مصرف قرار گیرد، عوارض قلبی - عروقی عبارتند از: افزایش شدید فشارخون همراه با خونریزی مغزی، آریتمی‌های قلبی و انفارکتوس میوکارد.

- (ب) انسداد کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ
- (ج) تأثیر بر تون عروق
- (د) اتصال ترجیحی به کانال‌های در حال استراحت
- (ه) کند کردن هدایت تکانه در آکسون
۲. pK_a لیدوکائین ۷/۷ است. در بافت عفونی که می‌تواند اسیدی باشد، برای مثال، در $PH\ 6/7$ درصد دارو به شکل غیریونیزه چقدر است؟
- (الف) ۱٪
- (ب) ۱۰٪
- (ج) ۵۰٪
- (د) ۹۰٪
- (ه) ۹۹٪
۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با سرعت آغاز بلوک عصب توسط بی‌حس‌کننده‌های موضعی صحیح‌تر است؟
- (الف) آغاز بلوک در وضعیت هیپوکسمی، سریع‌تر است.
- (ب) آغاز بلوک در رشتهٔ میلین‌دار سریع‌تر است.
- (ج) آغاز بلوک در بافت عفونی سریع‌تر است.
- (د) آغاز بلوک در هیپرکالمی آهسته‌تر است.
- (ه) آغاز بلوک در بخش محیطی یک دسته عصبی کندتر از مرکز آن است.
۴. مهم‌ترین عارضهٔ تجویز سهوی دوز بالای لیدوکائین وریدی کدام است؟
- (الف) انقباض برونش
- (ب) مت‌هموگلوبینمی
- (ج) نارسایی کلیوی
- (د) تشنج
- (ه) تاکیکاردی
۵. کدام یک از عوامل زیر بر نحوهٔ عملکرد بی‌حس‌کننده‌های موضعی اثر ندارد؟
- (الف) فعالیت استیل کولین‌استراز در ناحیه تزریق
- (ب) جریان خون از داخل بافتی که به آن تزریق می‌شود
- (ج) مقدار داروی بی‌حس‌کنندهٔ موضعی
- (د) تجویز هم‌زمان داروی منقبض‌کنندهٔ عروق
- (ه) pH بافت
۶. در یک ویال حاوی ۱۰ mL محلول لیدوکائین ۲٪، چه میزان لیدوکائین در هر میلی‌لیتر وجود دارد؟
- (الف) ۲ mg
- (ب) ۵ mg
- (ج) ۱۰ mg
- (د) ۲۰ mg
- (ه) ۵۰ mg
۷. کدام یک از جملات زیر در رابطه با عوارض بی‌حس‌کننده‌های موضعی صحیح‌تر است؟
- (الف) بویواکائین ایمن‌ترین داروی بی‌حسی موضعی برای استفاده در بیماران در خطر آریتمی‌های قلبی است.
- (ب) در موارد مسمومیت، هیپرونتیلیسیون (با اکسیژن) به اصلاح اسیدوز و کاهش پتاسیم خارج سلولی کمک می‌کند.
- (ج) تزریق داخل وریدی بی‌حس‌کننده‌های موضعی ممکن است باعث فعالیت ضربان‌ساز نابجا در قلب شود.
- (د) اکثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی باعث انقباض عروق می‌شوند.
- (ه) احتمال عوارض قلبی - عروقی شدید در پی مصرف تتراکائین بیشتر از بویواکائین است.
۸. افزودن یک مادهٔ منقبض‌کنندهٔ عروق به یک محلول لیدوکائین برای بلوک یک عصب محیطی، چه تأثیری دارد؟
- (الف) خطر تشنج را کاهش می‌دهد.
- (ب) مدت بی‌حسی موضعی را افزایش می‌دهد.
- (ج) هر دو مورد الف و ب
- (د) هیچ‌یک از موارد الف و ب
۹. یک کودک به چند جراحی کوچک در حلق بینی نیاز دارد. کدام یک از داروهای زیر، علاوه بر فعالیت سطحی زیاد، تأثیر منقبض‌کنندهٔ عروق دارد و خونریزی در غشاهای مخاطی را کاهش می‌دهد؟
- (الف) بویواکائین
- (ب) کوکائین
- (ج) لیدوکائین
- (د) میپواکائین
- (ه) تتراکائین
۱۰. پریلوکائین در بیماران دچار بیماری قلبی - عروقی یا ریوی ممنوعیت نسبی دارد چرا که:
- (الف) به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های β در قلب و ریه عمل می‌کند.
- (ب) در اثر ایجاد متهموگلوبین باعث عدم جبران می‌شود.
- (ج) سیکلواکسیژناز را در سلول‌های قلب و ریه مهار می‌کند.

د) یک تنگ‌کننده قوی برونش است.

ه) هیچ کدام

پاسخ‌ها

۱. بی‌حس‌کننده‌های موضعی به کانال‌های سدیم ترجیحاً در حالت باز و غیرفعال متصل می‌شوند. بازگشت کانال به حالت اول بعد از اتصال دارو، ۱۰ تا ۱۰۰۰ بار کندتر از شرایط غیرفعال بودن طبیعی است. کانال‌های در حال استراحت، تمایل کمتری به داروهای بی‌حسی دارند. پاسخ گزینه "د" است.

۲. از آنجا که این دارو یک باز ضعیف است، در pH محیطی کمتر از pK_a یونیزه‌تر (پروتون‌دار) خواهد بود. چون pH مفروض ۱ واحد لگاریتمی (اسیدی‌تر) کمتر از pK_a است، نسبت داروی یونیزه به غیر یونیزه تقریباً $\frac{9}{1}$ است. پاسخ گزینه "ب" است. (از فصل ۱ به خاطر آورید که در pH مساوی با pK_a ، نسبت $\frac{1}{1}$ است و اگر یک واحد اختلاف لگاریتمی وجود داشته باشد، نسبت تقریباً $\frac{9}{1}$ و اگر دو واحد اختلاف وجود داشته باشد، نسبت $\frac{99}{1}$ است و به همین طریق).

۳. الیاف عصبی میلین‌دار بیش از الیاف بدون میلین توسط بی‌حس‌کننده‌های موضعی بلوک می‌شوند. پاسخ حفظ مهارت را در مورد اثر هیپوکالسمی و هیپرکالمی بر بلوک عصبی به دنبال استفاده از بی‌حس‌کننده‌های موضعی ببینید. پاسخ گزینه "ب" است.

۴. از میان عوارض ذکر شده، مهم‌ترین عارضه ناشی از افزایش دوز بی‌حس‌کننده‌های موضعی (چه آمیدی و چه استری) در دستگاه عصبی مرکزی است. از جمله آنها می‌توان به خواب‌آلودگی، بیقراری، نیست‌گموس، تشنج، کما و سرکوب تنفسی اشاره نمود. دیازپام وریدی برای درمان تشنج ناشی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی به کار می‌رود. مت‌هموگلوبینمی توسط یک متابولیت پریلوکائین ایجاد می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۵. بی‌حس‌کننده‌های موضعی سوبستراهای ضعیفی برای استیل‌کولین استراز هستند و فعالیت این آنزیمها در خاتمه دادن به عملکرد بی‌حس‌کننده‌های موضعی دارای نقش نمی‌باشد. بی‌حس‌کننده‌های موضعی استری، توسط سودوکولین استرازهای پلاسما (و بافت) هیدرولیز

می‌شوند. افرادی که دچار نقایص ژنتیکی در فعالیت سودوکولین استراز هستند، به طور غیرعادی به پروکائین و سایر استرها حساس می‌باشند. پاسخ گزینه "الف" است.
 ۶. این نکته که ۱۰ میلی‌لیتر از محلول لیدوکائین موجود می‌باشد، نامربوط است. محلول ۲٪ هر دارویی حاوی ۲ گرم از دارو در هر ۱۰۰ میلی‌لیتر است. مقدار لیدوکائین در یک میلی‌لیتر از محلول ۲٪، ۰/۰۲ گرم یا ۲۰ میلی‌گرم است. پاسخ گزینه "د" است.

۷. اسیدوز ناشی از هیپوکسی بافتی، عوارض بی‌حس‌کننده‌های موضعی را افزایش می‌دهد، زیرا این داروها در حالت یونیزه، به گیرنده‌های خود محکم‌تر متصل می‌شوند (یا کندتر جدا می‌شوند). می‌دانید که تأثیر درمانی ممکن است دیرتر ظاهر شود، زیرا داروی یونیزه کندتر به غشاء نفوذ می‌کند. هیپرکالمی غشاء را دپلاریزه می‌کند و زمینه را برای اتصال داروی بی‌حسی فراهم می‌سازد. تجویز اکسیژن، اسیدوز و هیپرکالمی را کاهش می‌دهد. بویواکائین ممکن است باعث سمیت قلبی شدید شامل آریتمی شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۸. تجویز اپی‌نفرین به همراه بی‌حس‌کننده‌های موضعی کوتاه و متوسط اثر، مدت بلوک عصبی را افزایش می‌دهد. در نتیجه انقباض عروقی که مدت این بلوک را افزایش می‌دهد، دوز کمتری از بی‌حس‌کننده موضعی لازم است و لذا خطر بروز عوارض (نظیر تشنج) کاهش می‌یابد. پاسخ گزینه "ج" است.

۹. کوکائین تنها بی‌حس‌کننده موضعی است که خاصیت ذاتی انقباض عروقی دارد که به علت عملکرد آن در مهار بازجذب نوراپی‌نفرین آزاد شده از انتهاهای عصبی سمپاتیک است (فصل ۹). هم‌چنین کوکائین فعالیت سطحی قابل توجه دارد و در جراحی سر، گردن و حلق بکار می‌رود. پاسخ گزینه "ب" است.

۱۰. دوزهای بالای پریلوکائین سبب تجمع متابولیتی به نام ۵-تولوئیدین می‌شود که هموگلوبین را به متهموگلوبین تبدیل می‌کند. بیماران، سیانوز به نظر می‌رسند و خون آنها به "رنگ شکلاتی" در می‌آید. سطوح پلاسمایی بالای متهموگلوبین، باعث عدم جبران در بیماران مبتلا به بیماری ریوی یا قلبی می‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.

پاسخ حفظ مهارت: عوارض قلبی بی‌حس‌کننده‌های موضعی (فصل ۱۴ را ببینید)

مهارت‌کننده‌های کانال سدیم (مانند بی‌حس‌کننده‌های موضعی) به کانال‌های سدیم باز (فعال) یا غیرفعال، راحت‌تر متصل می‌شوند. هیپرکالمی غشای در حال استراحت را در پیلارینه می‌کند و لذا کانال‌های سدیم بیشتری در وضعیت غیرفعال قرار می‌گیرند. در مقابل، هیپرکالمی غشاء را هیپرپلارینه می‌کند و انسداد کانال‌های سدیم را کاهش می‌دهد.

اطلاعات کلیدی

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- ☒ مکانیسم اثر داروهای بی‌حس‌کننده موضعی را شرح دهید.
- ☒ مفهوم "انسداد وابسته به مصرف" و "انسداد وابسته به وضعیت" را توضیح دهید.
- ☒ رابطه بین pH بافت، pK_a دارو و سرعت آغاز اثر بی‌حس‌کننده موضعی را بیان کنید.
- ☒ چهار عامل را نام ببرید که در حساسیت یک عصب به بلوک موضعی دخیل هستند.
- ☒ عوارض جانبی بی‌حس‌کننده‌های موضعی را شرح دهید.

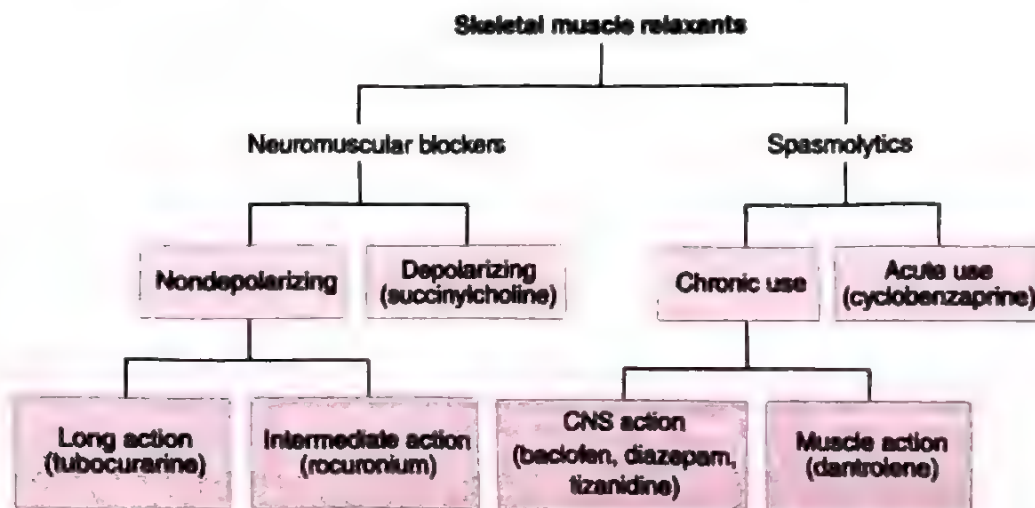
جدول خلاصه داروها: داروهای مورد استفاده برای بی‌حسی موضعی

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
آمیدها				
آرتی‌کائین	انسداد کانال‌های Na^+	بخشی از متابولیسم دارو	بی‌حسی یا مصرف	CNS: تحریک، تشنج
بوپی‌واکائین	انتشار پتانسیل عمل را	در کبد و از طریق	موضعی، یا تزریقی	قلبی - عروقی: اتساع
لووبوپ‌واکائین	آهسته کرده و سپس	CYP450 انجام می‌گیرد	(دور عصب، ایسی‌دورال، زیر	عروق، افت فشارخون، آریتمی (بوپیواکائین)
لیدوکائین ^a	بلوک می‌کند	نیمه عمر: لیدوکائین، پریلوکائین کمتر از ۲ ساعت، بقیه بین ۳ تا ۴ ساعت	عنکبوتیه؛ ندرتاً وریدی	
مپی‌واکائین				
پریلوکائین				
روپی‌واکائین				
استرها				
بنزوکائین ^a	همانند فوق، مضافاً	متابولیسم سریع از طریق	بی‌دردی، مصرف موضعی فقط با کوکائین و بنزوکائین	اثر روی CNS همانند فوق؛ کوکائین تنگ‌کننده عروق است؛ در صورت سوءمصرف کوکائین فشار خون بالا، تشنج و آریتمی قلبی ایجاد می‌شود
کوکائین ^a	کوکائین اثر ذاتی مقلد سمپاتیک دارد	استرازهای پلاسما؛ نیمه عمر کوتاه		
پروکائین				
تتراکائین ^a				

^a اشکال موضعی قابل دسترسی می‌باشند.

شل کننده‌های عضله اسکلتی

داروهایی که در این فصل شرح داده می‌شوند، در دو گروه نامشابه قرار می‌گیرند. داروهای مسدودکننده عصبی - عضلانی، که در پیوستگاه عصب و عضله اسکلتی اثر می‌کنند برای القاء فلج عضلانی به منظور تسهیل جراحی یا تهویه مصنوعی تجویز می‌شوند. داروهای شل‌کننده عضلانی اسپاسمولیتیک که اکثر آنها روی CNS اثر می‌کنند، ممکن است برای کاهش تون بالای غیرطبیعی در اثر بیماری عصبی یا بیماری صفحه انتهایی عضله تجویز شوند.



آگونیستی بر گیرنده نیکوتینی صفحه انتهایی دارد (داروی دیپلاریزان).

داروهای مسدودکننده عصبی - عضلانی

الف) طبقه‌بندی و داروی نمونه

انقباض عضله اسکلتی با یک فرآیند انتقال عصبی نیکوتینی کولینرژیک بوجود می‌آید. مسدودکردن انتقال در صفحه انتهایی (بخش پس‌سیناپسی آن که گیرنده‌های نیکوتینی دارد)، برای شل کردن عضلات در حین جراحی، لوله‌گذاری در نای و کنترل تهویه مفید است. مسدودکننده‌های عصبی - عضلانی آمین‌های چهارم هستند که از لحاظ ساختمانی شبیه استیل‌کولین می‌باشند. اکثر این داروها آنتاگونیست (غیردیپلاریزان) هستند و سردسته آنها، **توبوکورارین** می‌باشد. **سوکسینیل‌کولین** یک مسدودکننده عصبی - عضلانی است که استفاده بالینی دارد و تأثیر

ب) داروهای غیردیپلاریزان مسدودکننده عصبی - عضلانی

۱. **فارماکوکینتیک** - تمامی این داروها از راه تزریقی به کار می‌روند. این‌ها داروهای شدیداً قطبی هستند و از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کنند. داروهایی که متابولیزه می‌شوند (مانند میواکوریوم که در ایالات متحده جمع‌آوری شده است) یا از طریق صفرا دفع می‌شوند (مانند وکوریوم)، معمولاً مدت اثر کوتاه‌تری (۱۰ تا ۲۰ دقیقه) نسبت به داروهای دفع شده از

1- vecuronium

واژه‌های کلیدی

فلج عصبی - عضلانی که در اثر دیپلاریزاسیون مداوم صفحه انتهایی روی می‌دهد (مثلاً با تجویز سوکسینیل کولین).	بلوک دیپلاریزان
مرحله‌ای از بلوک توسط یک داروی دیپلاریزان که در آن، صفحه انتهایی ریلاریزه می‌شود، اما پاسخ‌دهی آن به آگونیست‌ها (مانند استیل کولین، سوکسینیل کولین) کاهش می‌یابد.	حساسیت‌زدایی
هیپر ترمی که در اثر آزادسازی مقدار زیادی کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک روی می‌دهد و در نتیجه، انقباض کنترل نشده و تحریک متابولیسم در عضله اسکلتی دیده می‌شود.	هیپر ترمی بدخیم
فلج عصبی - عضلانی که در اثر آنتاگونیسم فارماکولوژیک در محل گیرنده استیل کولین صفحه انتهایی رخ می‌دهد (مثلاً توسط توبوکورارین).	بلوک غیر دیپلاریزان
دارویی که بدون ایجاد فلج، تون عضلانی را که به نحو غیر طبیعی بالا رفته (اسپاسم)، کاهش می‌دهد (از جمله باکلوفن، دانترون).	شل‌کننده عضلانی
مترادف بلوک غیر دیپلاریزان.	بلوک تثبیت‌کننده

(مثل عضله شکم، دیافراگم) نسبت به بلوک عصبی - عضلانی مقاوم‌تر هستند اما نسبت به عضلات کوچکتر (مثل عضلات صورت، دست) سریع‌تر به وضع عادی باز می‌گردند. از بین داروهای غیر دیپلاریزان در دسترس، روکورونیوم سریع‌ترین (۶۰ تا ۱۲۰ ثانیه) زمان شروع را دارد.

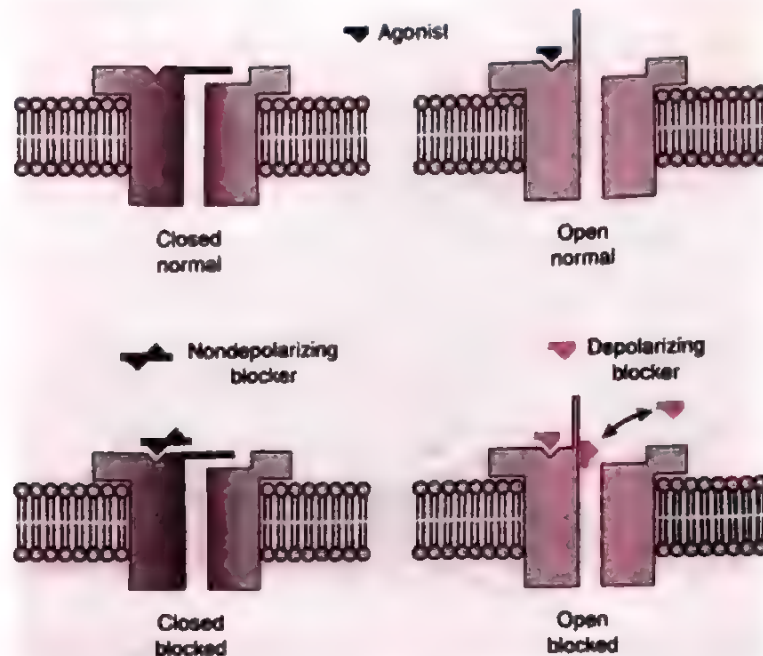
پ) داروهای دیپلاریزان مسدودکننده عصبی - عضلانی

۱. فارماکوکینتیک - سوکسینیل کولین حاوی دو مولکول استیل کولین است که انتها به انتها به یکدیگر متصل شده‌اند. سوکسینیل کولین توسط کولین استراز (بوتیریل کولین استراز یا سودوکولین استراز) متابولیزه می‌شود که در کبد و پلاسما یافت می‌شود. اگر تک‌دوز این دارو تجویز شود، مدت اثر آن فقط چند دقیقه است. در افراد دارای گونه‌های ژنتیکی کولین استراز پلاسمایی که سوکسینیل کولین را بسیار آهسته متابولیزه می‌کنند، مدت بلوک ممکن است طولانی‌تر باشد. چنین گونه‌ای از کولین استراز به عملکرد مهارتی دیبوکائین^{۱۰} مقاومت نشان می‌دهد. استیل کولین استراز نمی‌تواند سوکسینیل کولین را به سرعت

طریق کلیه دارند (مانند متوکورین^۱، پانکورونیوم^۲، پیه کورونیوم^۳ و توبوکورارین^۴) که معمولاً مدت اثر آنها ۶۰-۳۵ دقیقه است. علاوه بر متابولیسم کبدی، پاکسازی آتراکوریوم شامل تجزیه خودبه‌خودی (حذف هوفمان^۵) به صورت تشکیل لودانوزین^۶ و سایر محصولات است. لودانوزین در سطح خونی بالا، سبب تشنج می‌شود. سیزاتراکوریوم^۷ که یک ایزومر فضایی آتراکوریوم است نیز به طور خودبخود غیرفعال می‌شود اما لودانوزین کمتری تولید می‌کند و در طب بالینی به شکل رایج‌تری به عنوان شل‌کننده عضلانی استفاده می‌شود.

۲. مکانیسم اثر - داروهای غیر دیپلاریزان از تأثیر استیل کولین بر صفحه انتهایی عضله اسکلتی جلوگیری می‌کنند (شکل ۱-۲۷). این داروها بعنوان مسدودکننده‌های قابل غلبه^۸ عمل می‌کنند، یعنی با افزایش مقدار آگونیست (استیل کولین) در شکاف سیناپسی، می‌توان بر آنها غلبه کرد. آنها به گونه‌ای رفتار می‌کنند که گویی با استیل کولین بر سر اتصال به گیرنده رقابت دارند و تأثیر این داروها را می‌توان با مهارکننده‌های کولین استراز خنثی کرد. برخی از داروهای این گروه ممکن است مستقیماً کانال‌های یونی را که توسط گیرنده استیل کولین عمل می‌کنند مسدود سازند. تقویت پس‌کزاری^۹ در حضور این داروها حفظ می‌شود، ولی کشیدگی (گرفتگی عضله) در جریان کزاز به سرعت محو می‌شود. برای جزئیات بیشتر به جدول ۱-۲۷ مراجعه کنید. عضلات بزرگتر

- | | |
|------------------------------|-----------------|
| 1- metocurine | 2- pancuronium |
| 3- pipecuronium | 4- tubocurarine |
| 5- Hofmann | 6- laudanosine |
| 7- cisatracurium | 8- surmantable |
| 9- post-tetanic potentiation | |
| 10- dibucaine | |



شکل ۱-۲۷. تعامل داروها با گیرنده استیل کولین (ACh) در صفحه انتهایی عضله اسکلتی. بالا: ACh که آگونیست طبیعی است، کانال سدیم را باز می‌کند. پایین، چپ: داروهای مسدودکننده غیردپلاریزان به گیرنده متصل می‌شوند و از باز شدن کانال جلوگیری می‌کنند. پایین، راست: سوکسینیل کولین ابتدا دپلاریزاسیون (فاسیکولاسیون) را القا می‌کند و سپس با دپلاریزاسیون مداوم کانال، عضله شل می‌شود.

جدول ۱-۲۷. مقایسه یک بلوک‌کننده غیردپلاریزان (توبوکورارین) و یک بلوک‌کننده دپلاریزان (سوکسینیل کولین).

Process	Rocuronium	Succinylcholine	
		Phase I	Phase II
Administration of tubocurarine	Additive	Antagonistic	Augmented ^a
Administration of succinylcholine	Antagonistic	Additive	Augmented ^a
Effect of neostigmine	Antagonistic	Augmented ^a	Antagonistic
Initial excitatory effect on skeletal muscle	None	Fasciculations	None
Response to tetanic stimulus	Unsustained ("fade")	Sustained ^b	Unsustained
Post-tetanic facilitation	Yes	No	Yes

^aIt is not known whether this interaction is additive or synergistic (superadditive).

^bThe amplitude is decreased, but the response is sustained.

Adapted, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 13th ed. McGraw-Hill, 2014.

دپلاریزاسیون اولیه غالباً با پرش‌ها و فاسیکولاسیون‌های عضلانی همراه است (در صورت تجویز دوز اندکی از یک مسدودکننده غیردپلاریزان قبل از تزریق سوکسینیل کولین می‌توان از این عارضه پیشگیری کرد). از آنجایی که کشش در عضله اسکلتی بدون دپلاریزاسیون و

متابولیزه می‌کند.

۲. مکانیسم اثر — سوکسینیل کولین شبیه به آگونیست نیکوتین عمل کرده و صفحه انتهایی عصبی-عضلانی را دپلاریزه می‌کند (شکل ۱-۲۷).

(سیزآتراکوریوم^۲، دوکساکوریوم^۳، پیه‌کوریوم^۴، روکوریوم^۵) اثر چندانی روی عملکرد اتونوم یا رهاسازی هیستامین ندارند. خلاصه‌ای از اثرات اتونوم داروهای مسدودکننده عصبی - عضلانی در جدول ۲-۲۷ ارائه شده است.

۳. **اثرات اختصاصی سوکسینیل‌کولین - درد عضلانی**
یکی از شکایات شایع بعد از جراحی است و آسیب عضلانی گزارش شده است. سوکسینیل‌کولین ممکن است باعث هیپرکالمی (بویژه در افراد مبتلا به سوختگی یا آسیب نخاعی)، اختلال عملکرد اعصاب محیطی یا دیستروفی عضلانی شود. افزایش فشار داخل معده در اثر فاسیکولاسیون ممکن است باعث بازگشت محتویات معده به مری و آسپیراسیون محتمل گردد.

۴. **تداخلات دارویی - هوشبرهای استنشاقی (بویژه ایزوفلوران) بلوک عصبی - عضلانی را تشدید و طولانی می‌کنند.** یک تداخل نادر سوکسینیل‌کولین با هوش‌برهای استنشاقی می‌تواند منجر به هیپرترمی بدخیم گردد. یک علامت زودرس این وضعیت بالقوه تهدیدکننده حیات انقباض عضلات فک (تریسموس) است. آمینوگلیکوزیدها و داروهای ضدآریتمی (به درجات کمتر) تأثیر شل‌کنندگی عضلانی مسدودکننده‌های عصبی - عضلانی را تشدید و طولانی می‌کنند.

۵. **اثرات ناشی از افزایش سن و بیماری‌ها - بیماران مسن‌تر (بالای ۷۵ سال) و بیماران دچار میاستنی‌گراو، نسبت به اثرات مسدودکننده‌های غیردپولاریزان حساس‌تر هستند، و لذا دوز داروها باید در این بیماران کاهش یابد.** در نقطه مقابل، بیماران دچار سوختگی شدید یا بیماری نورون حرکتی فوقانی، کمتر نسبت به این داروها پاسخ می‌دهند (شاید به دلیل تکثیر گیرنده‌های نیکوتینی خارج پیوستگانی).

رپلاریزاسیون دوره‌ای صفحه انتهایی حفظ نمی‌شود، دپلاریزاسیون مداوم به شل شدن و فلج عضله می‌انجامد. سوکسینیل‌کولین می‌تواند کانال‌های صفحه انتهایی را مسدود کند.

در پی تزریق وریدی پیوسته سوکسینیل‌کولین، تأثیر این دارو از دپلاریزاسیون پیوسته (مرحله I) تا رپلاریزاسیون تدریجی همراه با مقاومت در برابر دپلاریزاسیون (مرحله II) (یعنی یک مهار شبیه کورار؛ جدول ۱-۲۷) متغیر است.

ت) رفع بلوک

اثر داروهای غیردپلاریزان، با افزایش غلظت ناقل طبیعی در سطح گیرنده‌ها، به آسانی قابل برگشت است. این کار به بهترین وجه با تجویز مهارکننده‌های کولین‌استراز (نظیر نتوستیگمین یا پیریدوستیگمین) انجام می‌گیرد. در مقابل، فلج ناشی از داروهای دپلاریزان با تجویز مهارکننده‌های کولین‌استراز در جریان مرحله I تشدید می‌شود. در جریان مرحله II، بلوک ناشی از سوکسینیل‌کولین را می‌توان با تجویز مهارکننده‌های کولین‌استراز برطرف کرد. سوگامادکس (Sugammadex) که در اروپا تأیید شده است یک آنتاگونیست شیمیایی جدید برای روکوریوم است.

ث) سمیت

۱. **فلج تنفسی - تأثیر دوز کامل مهارکننده‌های عصبی - عضلانی، مستقیماً به فلج تنفسی می‌انجامد.** اگر تهویه مکانیکی فراهم نگردد، بیمار خفه خواهد شد.

۲. **اثرات اتونوم و آزادسازی هیستامین -** سوکسینیل‌کولین عقده‌های اتونوم را تحریک و توبوکورارین، آنها را به طور جزئی مسدود می‌کند. سوکسینیل‌کولین گیرنده‌های موسکارینی قلب را تحریک می‌کند، در حالی که پانکوریونیم تأثیر انسدادی متوسط دارد و باعث تاکیکاردی می‌گردد. بیشترین احتمال آزادسازی هیستامین در پی تجویز توبوکورارین و میواکوریوم^۱ است، ولی این عارضه ممکن است به درجات کمتر با تجویز آتراکوریوم، و سوکسینیل‌کولین نیز رخ دهد. وکوریونیم و چند داروی غیردپلاریزان جدیدتر

1- mivacurium

2- cisatracurium

3- doxacurium

4- pipecuronium

5- rocuronium

جدول ۲-۲۷. اثرات اتونوم داروهای بلوک‌کننده عصبی-عضلانی.

Drug	Effect on Autonomic Ganglia	Effect on Cardiac Muscarinic Receptors	Ability to Release Histamine
Nondepolarizing			
Atracurium	None	None	Slight
Cisatracurium	None	None	None
Rocuronium	None	Slight block	None
Pancuronium	None	Moderate block	None
Tubocurarine	Weak block	None	Moderate
Vecuronium	None	None	None
Depolarizing			
Succinylcholine	Stimulation	Stimulation	Slight

Modified and reproduced with permission from Katzung BG, editor: Basic & Clinical Pharmacology, 12th ed. McGraw-Hill, 2012.

مورد بر سلول عضله اسکلتی اثر می‌کنند (نه بر صفحه انتهایی عصبی - عضلانی). داروهایی که در درمان اسپاسم مزمن به کار می‌روند، عبارتند از: دیازپام که یک بنزودیازپین است (فصل ۲۲)؛ باکلوفن^۱ که یک آگونیست GABA است؛ تیزانیدین^۲ که مشابه کلونیدین است؛ و دانترولن^۳ که بر شبکه سارکوپلاسمیک عضله اسکلتی اثر می‌کند این داروها معمولاً از راه خوراکی تجویز می‌شوند. اسپاسم مقاوم ممکن است با تجویز داخل نخاعی درازمدت باکلوفن برطرف شود. تزریق سم بوتولینوم به برخی عضلات می‌تواند درد ناشی از اسپاسم شدید را کاهش دهد (فصل ۶) و همچنین در چشم‌پزشکی و اختلالات اسپاستیک فراگیر (نظیر فلج مغزی) مفید است. گاباپنتین و پره‌گابالین که داروهای ضدصرع هستند در بیماران مبتلا به اسکروز مولتیپل، خاصیت ضداسپاسم دارند.

۲. مکانیسم اثر - داروهای ضداسپاسم با چند مکانیسم عمل می‌کنند. سه تا از این داروها (باکلوفن، دیازپام، و تیزانیدین) در سطح طناب نخاعی عمل می‌کنند (شکل ۲-۲۷).

باکلوفن به عنوان آگونیست GABA_B هم روی گیرنده‌های پیش‌سیناپسی و هم روی گیرنده‌های پس‌سیناپسی اثر کرده و باعث هیپرپلاریزاسیون غشا می‌شود. در غشای پیش‌سیناپسی، باکلوفن با کاهش ورود

حفظ مهارت: تنظیم خودمختار ضربان قلب

(فصل ۶ را ببینید)

پرا توپوکورلین می‌تواند بر لیکاردی ناشی از فیل‌افرین را هشی کند. ولی هیچ تأثیری بر لیکاردی ناشی از نتوستیکمین ندارد؛ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

داروهای ضداسپاسم

برخی بیماری‌های مزمن CNS (مانند فلج مغزی، اسکروز مولتیپل، سکته مغزی)، فعالیت رفلکسی را در مسیرهای عصبی کنترل‌کننده عضلات اسکلتی افزایش می‌دهند؛ در نتیجه، اسپاسم دردناک روی می‌دهد. کنترل ممانه و اسفنکتر مقعد نیز در اکثر موارد مختل می‌شوند و ممکن است تجویز داروهای اتونوم لازم باشد. در سایر شرایط، آسیب یا التهاب حاد عضله، به اسپاسم و درد می‌انجامد. چنین اسپاسم موقتی را می‌توان با تجویز داروی مناسب برطرف کرد.

هدف از درمان ضداسپاسم (در شرایط حاد و مزمن)، کاهش تون بیش از حد عضله اسکلتی بدون کاهش قدرت آن می‌باشد. با کاهش اسپاسم می‌توان درد را کاهش و قابلیت حرکت را افزایش داد.

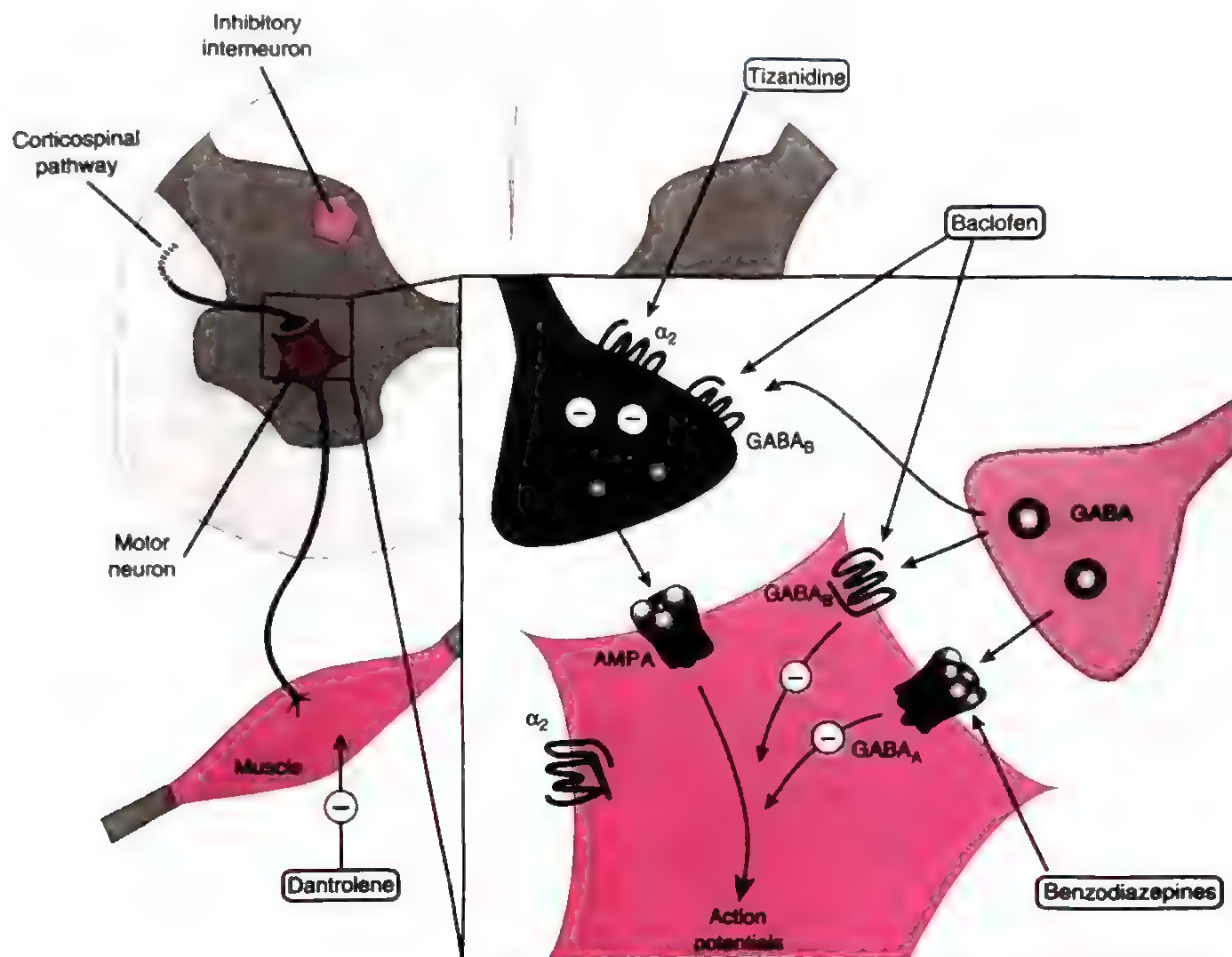
الف) داروهای مربوط به اسپاسم مزمن

۱. طبقه‌بندی - داروهای ضداسپاسم از نظر ساختمان و عملکرد شبیه به استیل‌کولین نیستند. آنها بر CNS و در یک

1- baclofen

2- tizanidine

3- dantrolene



شکل ۲-۲۷. محل اثر شل‌کننده‌های بنزودیازپین‌ها ($GABA_A$)، باکلو فن ($GABA_B$)، تیزانیدین (α_2) در طناب نخاعی و دانترولن (عضلات اسکلتی). AMPA، اسید آمینوهیدروکسیل متیل ایزوسوکرازول پروپیونیک که یک لیگاند زیرگونه‌ای از گیرنده‌های گلوتمات است؛ Glu، نورون گلوتماترژیک.

عضله قلبی و عضله صاف هم اندکی سرکوب می‌شوند. دانترولن در درمان هیپرترمی بدخیم (یک اختلال که با رهاسازی زیاد کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی عضله اسکلتی مشخص می‌شود)، نیز مؤثر است. هیپرترمی بدخیم یک عارضه نادر پروتکل‌های بیهوشی عمومی است که در آن از سوکسینیل‌کولین یا توپوکورارین استفاده شده باشد (فصل ۲۵)، در این موقعیت اورژانس، دانترولن از راه وریدی تجویز می‌شود تا رهاسازی کلسیم را متوقف کند (جدول ۲-۱۶).

۳. سمیت - خواب‌آلودگی ناشی از دیازپام، قابل توجه ولی خفیف‌تر از سایر داروهای آرامبخش - خواب‌آور با دوز مورد نیاز برای همان مقدار شل کردن عضلات می‌باشد.

کلسیم، رهاشدن ناقل عصبی تحریکی اسید گلوتمامیک را کاهش می‌دهد؛ روی گیرنده‌های پس‌سیناپسی با تسهیل اثر مهارری $GABA$ باکلو فن اثر خود را اعمال می‌کند. دیازپام در اثر تعامل با گیرنده‌های $GABA_A$ (فصل ۲۲) مهار با واسطه $GABA$ را تسهیل می‌کند. تیزانیدین که یک ایمیدازولین مشابه با کلونیدین است و فعالیت آگونیستی قابل توجهی روی گیرنده‌های α_2 دارد مهار پیش‌سیناپسی در سطح طناب نخاعی را تقویت می‌کند. هر سه دارو برون‌داد تونیک نورون‌های حرکتی اولیه نخاعی را کاهش می‌دهند.

دانترولن از طریق تعامل با کانال گیرنده ریانودین ($RyR1$) رهاسازی کلسیم فعال‌کننده از شبکه سارکوپلاسمیک در سلول عضله اسکلتی را کاهش می‌دهد.

۲-۳: بیمار تحت یک جراحی ۲ ساعته قرار گرفته است. در پروتکل بیهوشی، علاوه بر ایزوفلوران، از میدازولام داخل وریدی و یک شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان استفاده شده است. در پایان جراحی، دوز پایین آتروپین و متعاقباً پیریدوستیگمین تجویز شد.

۲. دلیل اصلی استفاده از آتروپین چه بود؟

(الف) بلوک گیرنده‌های موسکارینی قلب

(ب) افزایش اثر پیریدوستیگمین

(ج) پیشگیری از اسپاسم عضلات صاف گوارشی

(د) تسکین درد پس از جراحی

(ه) رفع اثر شل‌کننده عضلانی

۳. در صورت استفاده از کدام داروی زیر تجویز یک داروی آنتاگونیست گیرنده موسکارینی برای خنثی کردن اثرات شل‌کننده این داروی غیردپلاریزان لازم نخواهد بود؟

(الف) سیزآتراکوریوم

(ب) میواکوریوم

(ج) پانکوروניوم

(د) توبوکورارین

(ه) وکوروניوم

۴. کدام یک از داروهای زیر مؤثرترین درمان هیپوترمی

بدخیم در شرایط فوریت است؟

(الف) آتروپین

(ب) دانترولن

(ج) هالوپریدول

(د) سوکسینیل‌کولین

(ه) وکوروניوم

۵. استفاده بالینی از سوکسینیل‌کولین به ویژه در بیمار مبتلا به دیابت با کدام یک از موارد زیر همراه است؟

(الف) پیریدوستیگمین اثر آن را در مرحله اولیه بلوک خنثی می‌کند.

(ب) آسپیراسیون محتویات معده

(ج) فشار داخل معدی کاهش می‌یابد.

(د) در برخی افراد که زمینه ژنتیکی لازم را دارند، آزادسازی هیستامین دیده می‌شود.

(ه) متابولیسم آن در پیوستگاه عصبی - عضلانی بر عهده

خواب‌آلودگی ناشی از باکلوفن اندکی کمتر از دیازپام است و با استفاده طولانی مدت تحمل ایجاد می‌شود (قطع دارو باید به آهستگی صورت گیرد). تیزانیدین ممکن است باعث ضعف (آستی)، خواب‌آلودگی، خشکی دهان، و افت فشارخون گردد. دانترولن ضعف عضلانی شدید ایجاد می‌کند، ولی خواب‌آلودگی آن کمتر از دیازپام یا باکلوفن است.

(ب) داروهای مربوط به اسپاسم حاد

داروهای متعددی مثل (سیکلوبنزاپیرین^۱، متاکسالون^۲ متوکاربامول، اورفنادرین^۳) برای رفع اسپاسم حاد ناشی از آسیب عضلانی وجود دارد. اکثر این داروها خواب‌آور هستند یا بر ساقه مغز یا نخاع اثر می‌کنند. سیکلوبنزاپیرین سردسته این گروه است که با تأثیر بر ساقه مغز، احتمالاً رفلکس‌های چندسیناپسی دخیل در حفظ تون عضله اسکلتی را مهار می‌کند. این دارو از راه خوراکی تجویز می‌شود و اثرات شدید خواب‌آور و آنتی‌موسکارینی دارد. سیکلوبنزاپیرین ممکن است باعث گیجی و توهمات بینایی در برخی بیماران شود. هیچیک از این داروهایی که برای رفع اسپاسم حاد به کار می‌روند در اسپاسم عضلانی ناشی از فلج مغزی یا آسیب طناب نخاعی مؤثر نیستند.

بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی اغلب سطوح پلاسمایی کولین‌استراز پایینی دارند و به همین سبب طول مدت اثر سوکسینیل‌کولین در آن‌ها افزایش می‌یابد.

سوالات

۱. ویژگی بلوک عصبی - عضلانی دپلاریزان مرحله I توسط سوکسینیل‌کولین کدام است؟

(الف) برگشت‌پذیری آسان توسط آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک

(ب) بلوک موسکارینی شدید

(ج) فاسیکولاسیون‌های عضلانی فقط در مراحل بعدی بلوک رخ می‌دهد

(د) برگشت‌پذیری توسط مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز

(ه) حفظ کشش عضلانی در جریان یک دوره تحریک تتانیک

الف) آتراکوریوم
ج) دانترولن
ب) باکلوفن
د) دیازپام
ه) لیدوکائین

پاسخ‌ها

۱. مرحله I بلوک دیپلاریزان توسط سوکسینیل‌کولین با اثرات آنتاگونیستی بر گیرنده‌های موسکارینی همراه نیست و مهارکننده‌های کولین‌استراز نمی‌توانند آن را خنثی کنند. فاسیکولاسیون‌های عضلانی در آغاز اثر سوکسینیل‌کولین روی می‌دهد. پاسخ گزینه "ه" است.
۲. مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز برای رفع اثر شل‌کننده‌های عضلانی غیردیپلاریزان به کار می‌روند، و سطح استیل‌کولین را در تمام مناطقی که این ماده به عنوان میانجی عصبی عمل می‌کند، افزایش می‌دهند. برای خنثی کردن عوارض جانبی (از جمله برادیکاردی)، هم‌زمان از یک داروی آنتی‌موسکارینی استفاده می‌شود. با این که آتروپین داروی مؤثری است اما معمولاً گلیکوپیرولات به علت فقدان اثرات CNS ترجیح داده می‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.
۳. یکی از مشخصات متمایز پانکوروونیوم، انسداد گیرنده‌های موسکارینی به ویژه در قلب است. گاه این دارو باعث تکیکاردی و افزایش فشارخون می‌شود و در برخی افراد مستعد، باعث آریتمی می‌گردد. پاسخ گزینه "ج" است.
۴. درمان فوری هیپرترمی بدخیم برای کنترل درجه حرارت بدن، اصلاح اسیدوز و پیشگیری از آزادشدن کلسیم لازم است. دانترولن با کانال $RyR1$ تعامل می‌کند و سبب انسداد آزادسازی کلسیم از ذخایر خود در شبکه سارکوپلاسمیک شده، از تعامل اکتین و میوزین پیشگیری می‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.
۵. فاسیکولاسیون مرتبط با سوکسینیل‌کولین سبب افزایش فشار درون معده و عوارض احتمالی برگشت مواد غذایی و آسپیراسیون می‌شود. این عارضه در بیمارانی که تخلیه تأخیری معده دارند، نظیر موارد اختلال عملکرد مری یا دیابت شایع‌تر است. آزادسازی هیستامین توسط سوکسینیل‌کولین به زمینه ژنتیکی مربوط نمی‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.
۶. تیزانیدین (همانند کلونیدین) با فعال کردن گیرنده α_2

- استیل‌کولین‌استراز است.
۷. احتمال بروز افت فشارخون (مرتبط با کلونیدین) با کدام یک از داروهای زیر بیشتر است؟
الف) باکلوفن
ب) پانکوروونیوم
ج) سوکسینیل‌کولین
د) تیزانیدین
ه) وکوروونیوم
۷. کدام یک از جملات زیر در رابطه با داروهای ضداسپاسم غلط است؟
الف) باکلوفن با تأثیر بر گیرنده‌های GABA در طناب نخاعی، انتقال یون کلر را افزایش می‌دهد.
ب) سیکلوبنزاپرین ممکن است ترشحات حلقی - دهانی و حرکات لوله گوارش را کاهش دهد.
ج) دانترولن تأثیر چندانی بر آزادسازی کلسیم در عضله قلبی ندارد.
د) دوز موردنیاز دیازپام برای کاهش اسپاسم عضلانی، موجب خواب‌آلودگی می‌شود.
ه) مصرف باکلوفن داخل نخاعی، در برخی موارد مقاوم اسپاسم عضلانی مؤثر است.
۸. کدام یک از داروهای زیر در افراد مبتلا به سوختگی وسیع می‌تواند باعث هیپرکالمی و ایست قلبی شود؟
الف) باکلوفن
ب) دانترولن
ج) پانکوروونیوم
د) سوکسینیل‌کولین
ه) وکوروونیوم
۹. کدام یک از داروهای زیر، علاوه بر این که یک داروی ضداسپاسم است، در درمان تشنج ناشی از مسمومیت با بی‌حس‌کننده‌های موضعی به کار می‌رود؟
الف) باکلوفن
ب) سیکلوبنزاپرین
ج) دیازپام
د) گاباپنتین
ه) تیزانیدین
۱۰. دردهای عضلانی شکایت شایع پس از عمل در بیمارانی است که دوزهای بالای سوکسینیل‌کولین دریافت می‌کنند؛ علت این امر احتمالاً فاسیکولاسیون‌های عضلانی ناشی از دیپلاریزاسیون است. با تجویز کدام یک از داروهای زیر در اتاق عمل، می‌توان از درد ناشی از سوکسینیل‌کولین بعد از جراحی پیشگیری کرد؟

ضدتشنج ندارد. پاسخ گزینه "ج" است.

۱۰. توسط دوزهای اندک یک داروی مسدودکننده غیردپلاریزان می‌توان اثرات دپلاریزان سوکسینیل‌کولین در صفحه انتهایی عضله اسکلتی را خنثی کرد. برای پیشگیری از فاسیکولاسیون و درد پس از جراحی در اثر سوکسینیل‌کولین، دوز پایین غیرفلج کننده یک داروی غیردپلاریزان (مانند آتراکوریوم) دقیقاً قبل از سوکسینیل‌کولین تجویز می‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.

پاسخ حفظ مهارت: تنظیم خودمختار ضربان قلب

(فصل ۶ را ببینید)

تغییرات رفلکسی در ضربان قلب، مشتمل بر انتقال عقره‌ای است. فعال شدن گیرنده‌های α_1 در عروق قونی بوسیله فنیل‌افرین، بر ادیکاردی، رفلکسی ایجاد می‌کند. زیرا متوسط فشارخون افزایش می‌یابد. یکی از ویژگی‌های توپوکورارین، مهار عقره‌های اتونوم است که این اثر ممکن است تغییرات رفلکسی در ضربان قلب را مقلد کند. توپوکورارین از بر ادیکاردی ناشی از نئوستیگمین (مهارکننده کولین استراز) پیشگیری نمی‌کند، زیرا این بر ادیکاردی در اثر تمرکز گیرنده‌های موسکلرینی قلب توسط استیل‌کولین روی می‌دهد.

افت فشارخون ایجاد می‌کند. افت فشار ممکن است با توپوکورارین (ذکر نشده در لیست) تا بخشی به علت رهاسازی هیستامین و بلوک گانگلیونی رخ دهد. پاسخ گزینه "د" است.

۷. باکلوفن گیرنده‌های GABA_B در نخاع را فعال می‌کند. با این حال، این گیرنده‌ها با کانال‌های پتاسیم مزدوج هستند (فصل ۲۱). گیرنده‌های GABA_A در CNS کانال‌های یون کلسیم را تغییر می‌دهند که این عمل توسط دیازپام و سایر بنزودیازپین‌ها تسهیل می‌شود. پاسخ گزینه "الف" می‌باشد.

۸. دپلاریزاسیون عضلانی توسط سوکسینیل‌کولین از سلولها، پتاسیم آزاد می‌کند و هیپرکالمی حاصله می‌تواند جان بیمار را با ایست قلبی تهدید کند. بیشترین خطر در بیماران مبتلا به سوختگی وسیع، آسیب‌های نخاعی، بیماری‌های عصبی یا عفونت داخل شکمی دیده می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۹. دیازپام یک داروی ضدتشنج و ضداسپاسم است. به نظر می‌رسد بخشی از تأثیر ضداسپاسم دیازپام بر روی نخاع است، زیرا می‌تواند اسپاسم عضلات اسکلتی در بیماران قطع نخاع را کاهش دهد. سیکلوبنزاپرین در درمان اسپاسم موضعی حاد به کار می‌رود و هیچ فعالیت

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- فرآیند انتقال را در صفحه انتهایی عصبی - عضلانی شرح دهید و مشخص کنید که داروها در کدام نقاط می‌توانند این فرآیند را تغییر دهند.
- مسدودکننده‌های عصبی - عضلانی غیردپلاریزان و یک مسدودکننده دپلاریزان را نام ببرید و فارماکوکینتیک آنها را مقایسه کنید.
- تفاوت داروهای دپلاریزان و غیردپلاریزان را از منظر توان ایجاد انقباضات کزاز و پس‌کزاز شرح دهید.
- روش خنثی کردن تأثیر داروهای غیردپلاریزان را توضیح دهید.
- داروهایی را که در درمان اسپاسم عضلانی به کار می‌روند و محل اثر و عوارض سوء آنها را شرح دهید.

جدول خلاصه داروها: شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی

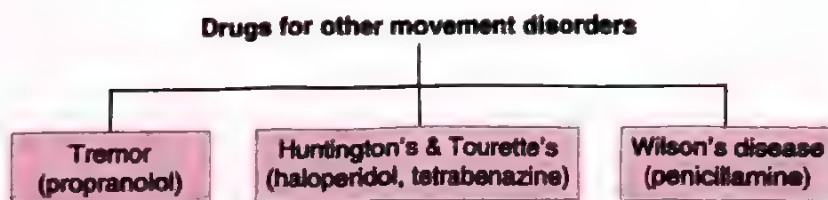
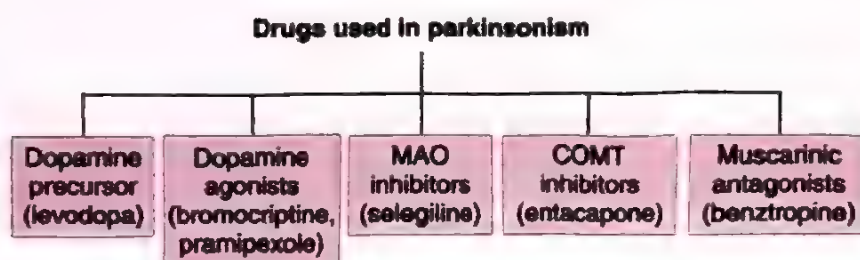
زیرگروه	مکانیزم اثر	تداخل با گیرنده‌ها	فارماکوکینتیک	عوارض
دپلاریزان				
سوکسینیل‌کولین	آگونیست گیرنده‌های نیکوتینیک	عقده‌های دستگاه عصبی خودمختار و گیرنده‌های موسکارینی را تحریک می‌کند	تزیقی: مدت اثر کوتاه، توسط استراژهای پلاسما غیرفعال می‌شود	درد عضلانی، هیپرکالمی، افزایش فشار داخل شکمی و داخل چشمی
غیردپلاریزان				
d - توبوکورارین آتراکوریوم سيزآتراکوریوم میواکوریوم روکوروניوم وکوروניوم	آنتاگونیست‌های رقابتی گیرنده‌های نیکوتینیک استیل‌کولین در عضله اسکلتی	انسداد عقده‌های دستگاه عصبی خودمختار (توبوکورارین) انسداد گیرنده‌های موسکارینی قلب (پانکوروניوم)	تزیقی، رفتار متغیر ● غیرفعال شدن خودبخودی (آتراکوریوم، سيزآتراکوریوم)، ● توسط کولین‌استراز پلاسما (میواکوریوم) ● متابولیسم کبدی (روکوروניوم، وکوروניوم) ● حذف کلیوی (دوکساکوریوم، پانکوروניوم، توبوکورارین)	آزادسازی هیستامین (میواکوریوم، توبوکورارین) تشکیل لادانوزین (آتراکوریوم) شل شدن عضلات در اثر هوش‌برهای استنشاقی، آمینوگلیکوزیدها و احتمالاً کینیدین تقویت می‌گردد
با اثر مرکزی				
باکلوفن	مهار نخاعی نورون‌های حرکتی را تسهیل می‌کند	فعال‌سازی گیرنده GABA _A پیش و پس‌سیناپسی	خوراکی و برای اسپاسم شدید به صورت تزریقی داخل نخاعی	خواب‌آلودگی، ضعف عضلانی
سیکلونتراپیرین (و بسیاری دیگر؛ متن را ملاحظه کنید)	مهار بازتاب کششی نخاع	سازوکار نامشخص	خوراکی برای اسپاسم عضلانی حاد ناشی از آسیب یا التهاب	انسداد موسکارینی، آرام‌بخشی، گیجی، و اثرات چشمی
دiazepam	انتقال گابا اثرزیک در CNS را تسهیل می‌کند	فعال‌سازی گیرنده GABA _A پس‌سیناپسی	خوراکی و تزریقی برای اسپاسم حاد و مزمن	آرام‌بخشی، در جوار سایر داروهای تضعیف‌کننده CNS اثر مضاعف دارد؛ قابلیت سوء مصرف

جدول خلاصه داروها: شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	تعامل با گیرنده‌ها	فارماکوکینتیک	عوارض
تیزانیدین	مهار پیش و پس‌سیناپسی	آگونیست α_2 در طناب نخاعی	خوراکی برای اسپاسم حاد و مزمن	ضعف عضلانی، آرام‌بخشی، افت فشارخون
اثر مستقیم دانترولن	با کاهش تعامل اکنتین - میوزین انقباض عضلانی را تضعیف می‌کند	کانال‌های کلسیم RyR1 را در عضله اسکلتی مسدود می‌کند	خوراکی برای اسپاسم حاد و مزمن؛ وریدی برای هیپرترمی بدخیم	ضعف عضلانی

داروهای مربوط به پارکینسونیسم و سایر اختلالات حرکتی

بیماری‌های حرکتی یک مجموعه ناهمگون از اختلالات عصبی را تشکیل می‌دهند که درمان‌های بسیار متفاوتی دارند. اینها عبارتند از پارکینسونیسم، بیماری هانتینگتون، بیماری ویلسون، و سندرم توره (Gilles de la tourette). اختلالات حرکتی نظیر آتوز، کره، دیس‌کینزی، دیستونی، تیکها و لرزش ممکن است در اثر بیماریهای مختلف طبی، اختلال عملکرد عصبی، یا داروها رخ دهند.



پارکینسونیسم

الف) پاتوفیزیولوژی

پارکینسونیسم^۱ یک اختلال حرکتی شایع است که در اثر اختلال عملکرد عقده‌های قاعده‌ای و ساختارهای مغزی مرتبط ایجاد می‌شود. علائم آن عبارتند از: سفتی عضلات اسکلتی، آکینزی (یا برادی‌کینزی)، چهره فاقد احساس، و لرزش در حال استراحت (RAFT).

زندگی بتدریج افزایش می‌یابد. ویژگی‌های پاتولوژیک آن عبارتند از: کاهش سطح دوپامین استریاتال و اضمحلال نورون‌های دوپامینرژیک در نوار نیگرواستریاتال که در فرد سالم، فعالیت نورون‌های گاباژژیک استریاتال را مهار می‌کند (شکل ۱-۲۸). اکثر گیرنده‌های دوپامینی پس‌سیناپسی در نورون‌های گاباژژیک، از نوع D_2 هستند (بصورت منفی با آدنیلیل سیکلاز مزدوج می‌شوند). کاهش انتقال عصبی دوپامینی، تأثیر تحرکی نورون‌های کولینرژیک را بر نورون‌های گاباژژیک استریاتال افزایش می‌دهد؛ در نتیجه،

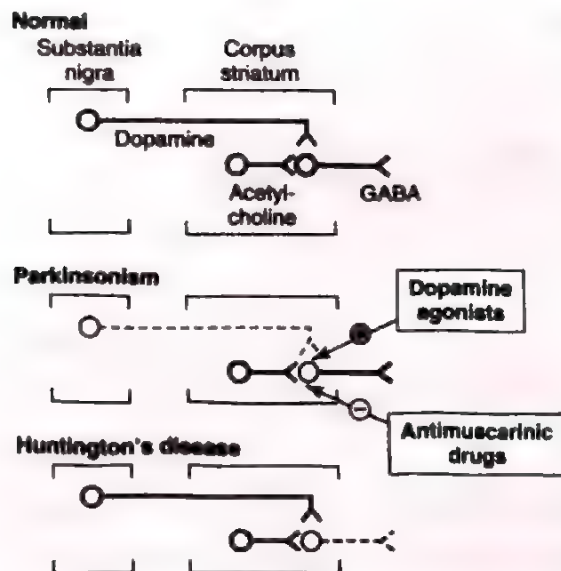
۱. پارکینسونیسم اولیه — احتمال وقوع این نوع پارکینسونیسم (با منشأ نامشخص) بعد از دهه پنجم یا ششم

۱- نام دیگرش paralysis agitans می‌باشد.

واژه‌های کلیدی

آتوز	حرکات پیچ و تاب غیرارادی و آهسته (به ویژه در دستها)؛ اسپاسم متحرک.
کره	پرش‌های عضلانی نامنظم، غیرقابل پیش‌بینی، و غیرارادی که فعالیت ارادی را مختل می‌کنند.
دیستونی	انقباضات درازمدت عضلات همراه با پیچ و تاب خوردن و حرکات مکرر یا قرار گرفتن بدن در موقعیت غیرطبیعی؛ ممکن است به شکل پرشهای ریتمیک باشد.
بیماری هانتینگتون	بیماری عصبی ارثی که در بزرگسالی ظاهر می‌شود و مشخصه آن، زوال عقل و حرکات غیرارادی عجیب و غریب است.
پارکینسونیسم	یک بیماری عصبی پیشرونده که مشخصه آن، گام برداشتن با عدم تعادل، قامت خمیده، لرزش در حالت استراحت، اختلال در تکلم، دشواری در انجام حرکات، و نهایتاً کند شدن فرآیندهای ذهنی و زوال عقل می‌باشد.
تیک	حرکات ناگهانی هماهنگ غیرطبیعی، معمولاً تکراری به ویژه در صورت و سر.
سندرم توره	این یک بیماری عصبی با علت ناشناخته است. بیمار با تیکهای متعدد همراه با خرخر کردن، فن‌فن کردن، و تکلم‌های غیرارادی (و اغلب موهن) تظاهر پیدا می‌کند.
بیماری ویلسون	این یک بیماری ارثی (اتوزومی مغلوب) است. مشخصه آن، تجمع مس در کبد، مغز، کلیه‌ها و چشمها می‌باشد. علائم عبارتند از زردی، استفراغ، لرزش، ضعف عضلانی، حرکات خشن، نارسایی کبد، و زوال عقل.

در پارکینسونیسم، تعادل بین فعالیت دوپامین و استیل‌کولین به هم می‌خورد (شکل ۱-۲۸).

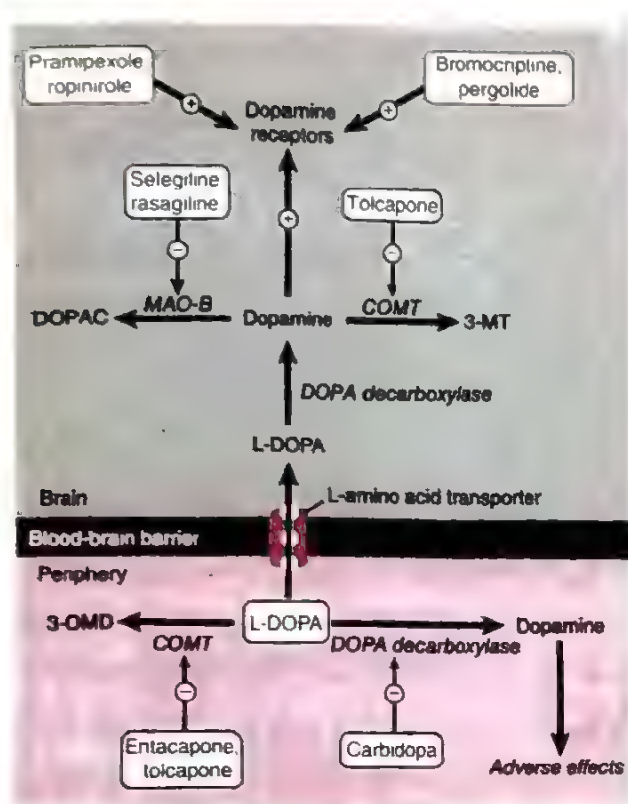


شکل ۱-۲۸. توالی نورون‌هایی که در پارکینسونیسم و کره هانتینگتون درگیر می‌شوند. (بالا): نورون‌ها در مغز سالم. (وسط): نورون‌ها در پارکینسونیسم. نورون دوپامینرژیک وجود ندارد. (پایین): نورون‌ها در بیماری هانتینگتون. نورون گاباباثرژیک وجود ندارد.

۲. پارکینسونیسم دارویی - بسیاری از داروها می‌توانند علائم پارکینسون را ایجاد کنند؛ این علائم معمولاً برگشت‌پذیر هستند. مهم‌ترین آنها داروهای آنتی‌سایکوتیک از رده بوتیروفون و فنوتیازین هستند که گیرنده‌های دوپامین مغز را مسدود می‌کنند. دوز بالای روزپین، علائم مشابهی ایجاد می‌کند که احتمالاً ناشی از تخلیه دوپامین مغز است. MPTP^۱ که در تلاش برای ساخت یک آنالوگ مپریدین جهت سوءمصرف تولید شد، با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در نوار نیگرواستریاتال، پارکینسونیسم غیرقابل بازگشت ایجاد می‌کند. در مدل‌های حیوانی، درمان با مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAO) نوع B، از آسیب عصبی ناشی از MPTP پیشگیری می‌کنند.

دارودرمانی پارکینسونیسم

راهبردهای دارودرمانی پارکینسونیسم عبارتند از: افزایش



شکل ۲-۲۸. راهبردهای فارماکولوژیک برای درمان دوپامینرژیک در بیماری پارکینسون. عملکردهای داروها در متن شرح داده شده‌اند. MAO، منوآمین اکسیداز؛ COMT، کاتکول - *o* - متیل ترانسفراز؛ DOPAC، دی‌هیدروکسی فنیل استیک اسید؛ L-DOPA، لوودوپا؛ 3-OMD، 3-*o* - متیل دوبا.

۳. سمیت - اکثر عوارض جانبی وابسته به دوز هستند. عوارض گوارشی عبارتند از: بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ و برای پیشگیری از آن‌ها می‌توان دارو را در دوزهای متقسم تجویز نمود. تحمل به عارضه استفراغ معمولاً بعد از چند ماه ایجاد می‌شود.

افت فشارخون وضعیتی، بویژه در اوایل درمان، شایع است. سایر عوارض قلبی عبارتند از: تاکیکاردی، آسیستول و بندرت آریتمی‌های قلبی.

دیس‌کینزی‌ها در ۸۰٪ بیماران رخ می‌دهند. کره آتوز در صورت و بخش دیستال اندام‌ها شایع است. در برخی بیماران ممکن است کره، بالیسموس، میوکلونوس، تیک و لرزش

فعالیت دوپامین در مغز یا کاهش فعالیت کولینرژیک موسکارینی در مغز یا هر دو.

گرچه چندین نوع گیرنده دوپامینی در جسم سیاه وجود دارند، اما به نظر می‌رسد اثر داروهای ضدپارکینسون، فعال کردن گیرنده D₂ باشد.

الف) لوودوپا

۱. مکانیسم‌ها - از آنجایی که دوپامین فراهمی‌زیستی کمی دارد و به آسانی از سد خونی - مغزی نمی‌گذرد، از پیش‌ساز آن، L-دوپا (لوودوپا) استفاده می‌شود. این اسید آمینه از طریق یک ناقل اسید آمینه L (LAT) وارد مغز شده و توسط آنزیم دوپا دکربوکسیلاز^۱ به دوپامین تبدیل می‌شود که در اکثر بافت‌ها (از جمله مغز) وجود دارد. لوودوپا معمولاً به همراه کربی‌دوپا تجویز می‌شود که این دارو از سد خونی - مغزی نمی‌گذرد، ولی دوپا دکربوکسیلاز را در بافت‌های محیطی مهار می‌کند (شکل ۲-۲۸). با این ترکیب، نیمه عمر پلاسمایی افزایش می‌یابد، دوز کمتر لوودوپا موثر خواهد بود و عوارض محیطی کمتری ایجاد خواهد شد.

۲. اثرات دارویی - لوودوپا علائم پارکینسونیسم (بویژه برادی‌کینزی) را کاهش می‌دهد؛ به علاوه، میزان مرگ و میر نیز کاهش می‌یابد. با این حال، این دارو پارکینسونیسم را علاج نمی‌کند و میزان پاسخ‌دهی بیمار نوسان کرده و تدریجاً با مرور زمان کاهش می‌یابد (که احتمالاً نشانگر پیشرفت بیماری است). نوسان پاسخ بالینی ممکن است در برخی موارد به زمان‌بندی تجویز لوودوپا مربوط باشد. در موارد دیگر که ربطی به زمان‌بندی تجویز دارو ندارد دوره‌های "خاموش" آکینزی طی چند ساعت با دوره‌های "روشن" بهبود تحرکی اما اغلب همراه با دیس‌کینزی جابجا می‌شوند (پدیده روشن - خاموش). در برخی موارد ممکن است دوره‌های خاموش به آپومورفین پاسخ دهند. گرچه گهگاه تعطیل کردن تجویز دارو برای مدتی، اثرات سمی آن را کاهش می‌دهد اما ندرتاً روی نوسانات پاسخ تأثیر دارد. با این وجود، مهارکننده‌های کاتکول - *o* - متیل ترانسفراز (COMT) که به صورت تکمیلی تجویز می‌شوند ممکن است نوسانات پاسخ به لوودوپا را در برخی بیماران بهبود بخشند (ادامه بحث را ببینید).

ایجاد شود.

خاصیت محافظت‌کنندگی از اعصاب را داشته باشد زیرا گزارش شده که به عنوان جمع‌کننده پراکسید هیدروژن عمل می‌کند.

عوارض رفتاری عبارتند از: اضطراب، سرآسیمگی، گیجی، هذیان، توهمات و افسردگی. لوودوپا برای بیمارانی که سابقه روان‌پریشی (سایکوز) دارند، ممنوع است.

ب) آگونیست‌های دوپامین

۱. بروموکریپتین — بروموکریپتین آلکالوئید ارگوت می‌باشد که به عنوان آگونیست نسبی گیرنده‌های D_2 دوپامین در مغز اثر می‌کند؛ این دارو فعالیت عصب‌رسانه دوپامین را در مناطق مختلف، از جمله در مسیرهای خارج هرمی افزایش می‌دهد (شکل ۲-۲۸). پرگولید مشابه است.

بروموکریپتین بصورت مستقل، در ترکیب با لوودوپا (و با داروهای آنتی‌کولینرژیک)، و در افراد مقاوم به لوودوپا (یا افرادی که لوودوپا را تحمل نمی‌کنند) به کار رفته است. عوارض شایع عبارتند از: بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، دیس‌کینزی، و افت فشارخون وضعیتی. اثرات رفتاری که با بروموکریپتین نسبت به آگونیست‌های جدیدتر دوپامین شایع‌تر است عبارتند از: گیجی، هذیان و توهمات. عوارض مرتبط با ارگوت شامل اریتروملاژی و ارتشاح‌های ریوی هستند. با معرفی داروهای آگونیست گیرنده دوپامین غیرارگوت استفاده از بروموکریپتین در بیماری پارکینسون کاهش یافته است.

۳. روپی‌نرول^۲ — این دارو نیز که ارگوت نمی‌باشد تمایل بسیاری به گیرنده‌های D_2 دوپامینی دارد. از آن به صورت تک‌دارو و نیز همراه با لوودوپا برای کم‌کردن شدت نوسانات پاسخ می‌توان استفاده کرد. شکل استاندارد دارو سه مرتبه در روز تجویز می‌شود اما شکل آهسته‌رهش آن را می‌توان یک بار در روز مصرف کرد. روپی‌نرول توسط آنزیم CYP1A2 کبد متابولیزه می‌شود و سایر داروهایی که توسط این ایزوform آنزیم متابولیزه می‌شوند (مثل کافئین، وارفارین) ممکن است پاکسازی آن را کاهش دهند. عوارض سوء و موارد منع مصرف آن مشابه پرامی‌پکسول است.

۴. آپومورفین — یک آگونیست قوی گیرنده دوپامین است. آپومورفین به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود و ممکن است سبب بهبود سریع (در عرض ۱۰ دقیقه) اما موقت (۲-۱ ساعت) دوره‌های خاموشی^۳ آکینزی در بیمارانی شود که تحت درمان بهینه دوپامینرژیک هستند. به علت تهوع شدید ناشی از دارو، درمان قبلی با داروهای ضدتهوع (ازجمله تری‌متوبنزامید^۴) به مدت ۳ روز ضروری است. سایر عوارض آپومورفین شامل دیس‌کینزی، افت فشار، خواب‌آلودگی و تعریق هستند.

پ) مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز

۱. مکانیسم اثر — سلژیلین^۴ و رازاژیلین^۵ مهارکننده‌های انتخابی منوآمین اکسیداز نوع B هستند؛ این شکل از آنزیم در متابولیسم دوپامین شرکت دارد (شکل ۲-۲۸). متابولیسم کبدی سلژیلین باعث تولید دس‌متیل سلژیلین (که احتمالاً خاصیت محافظت‌کنندگی اعصاب دارد) و آمفتامین می‌گردد.

۲. کاربرد بالینی — در صورتی که سلژیلین به تنهایی به کار رود در پارکینسونیسم اثرات اندکی خواهد داشت اما می‌توان

۲. پرامی‌پکسول^۱ — این داروی غیرارگوت تمایل بسیاری به گیرنده‌های D_3 دوپامین دارد. از آن به عنوان درمان تک‌دارویی در پارکینسونیسم خفیف استفاده می‌شود و همراه با لوودوپا در بیماری پیشرفته‌تر نیز قابل تجویز است. پرامی‌پکسول از راه خوراکی سه بار در روز تجویز می‌شود و عمدتاً به صورت بدون تغییر در ادرار دفع می‌گردد. ممکن است در نارسایی کلیوی کاهش دوز دارو ضرورت یابد. عوارض سوء عبارتند از: بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، افت فشارخون وضعیتی، و دیس‌کینزی. اختلال وضعیت روانی (گیجی، هذیان، توهم، رفتار تکانشی) با پرامی‌پکسول شایع‌تر از لوودوپا است. در موارد نادر ممکن است تمایل غیرقابل‌کنترلی برای خوابیدن ایجاد شود. در بیماری زخم پپتیک فعال، بیماری‌های روان‌پریشی، (سایکوز)، یا انفارکتوس میوکارد اخیر، منع مصرف دارد. ممکن است پرامی‌پکسول

1- pramipexole 2- Ropinirole
3- trimethobenzamide 4- selegiline
5- rasagiline

می‌دهد و باعث نارسایی حاد کبدی می‌شود و پایش منظم آزمون‌های عملکرد کبد و رضایت‌نامهٔ امضا شدهٔ بیمار جهت استفاده از این دارو در ایالات متحده را می‌طلبد.

ث) آمانتادین

۱. مکانیسم اثر — آمانتادین با مکانیسم نامعلومی، سطح دوپامین را افزایش می‌دهد (ممکن است ساخت یا آزادسازی دوپامین را افزایش دهد یا برداشت دوپامین را مهار کند). هم‌چنین آمانتادین تأثیر آنتی‌موسکارینی دارد.

۲. اثرات فارماکولوژیک — آمانتادین ممکن است برادی‌کینزی، سفتی و لرزش را بهبود بخشد، ولی این اثرات معمولاً فقط برای چند هفته دیده می‌شود. آمانتادین اثرات ضدویروسی نیز دارد.

۳. سمیت — تأثیرات رفتاری شامل بی‌قراری، تهیج، بی‌خوابی، گیجی، توهمات و سایکوز حاد سمی می‌شود. عارضه پوستی این دارو کبودی تورینه‌ای^۴ است. عوارض متفرقه عبارتند از: اختلالات گوارشی، احتباس ادراری، و افت فشار خون وضعیتی. ادم محیطی هم توسط آمانتادین ایجاد می‌شود که به دیورتیک‌ها جواب می‌دهد.

ج) داروهای مهارکنندهٔ استیل‌کولین (آنتی‌موسکارینی)

۱. مکانیسم اثر — این داروها (مثل بنزتروپین، بیپریدين، اورفنادین) با مسدود ساختن گیرنده‌های موسکارینی، اثرات تحریکی نورون‌های کولینرژیک روی سلول‌های استریاتوم را کاهش می‌دهند.

۲. اثرات فارماکولوژیک — این داروها ممکن است لرزش و سفتی پارکینسونیسم را کاهش دهند، ولی تأثیر چندانی بر برادی‌کینزی ندارند. اینها به عنوان داروی کمکی در پارکینسونیسم به کار می‌روند و علائم خارج هرمی (اکستراپیرامیدال) برگشت‌پذیر داروهای آنتی‌سایکوتیک را نیز برطرف می‌کنند.

آن را به همراه لوودوپا استفاده کرد. رازاژیلین قوی‌تر بوده و به عنوان درمان تک‌دارویی در پارکینسونیسم زودرس علامتدار و نیز همراه با لوودوپا مورد استفاده قرار گرفته است.

۳. سمیت و تداخلات دارویی — اثرات سوء و تداخلات مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز شامل بی‌خوابی، تغییرات خلق، دیس‌کینزی، اختلال گوارشی، و افت فشارخون هستند. ترکیب دارو با پیریدین منجر به تهیج^۱، دلیریوم، و مرگ و میر شده است. سلژیلین در صورت استفاده همزمان با مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها) در ایجاد سندرم سروتونین مقصر شناخته شده است.

ت) مهارکننده‌های کاتکول - O -

متیل‌ترانسفرانز (COMT)

۱. مکانیسم اثر — انتاکاپون^۲ و تولکاپون^۳ مهارکننده‌های COMT هستند؛ این آنزیم هم در CNS و هم در بافت‌های محیطی حضور دارد و لوودوپا را به ۳-O - متیل‌دوپا (3 OMD) تبدیل می‌کند (شکل ۲-۲۸). افزایش سطح پلاسمایی 3 OMD با پاسخ ضعیف به لوودوپا همراه است که بخشی مربوط به رقابت این ترکیب با لوودوپا برای انتقال فعال به درون CNS می‌باشد. انتاکاپون فقط در محیط عمل می‌کند.

۲. کاربردهای بالینی — داروها به طور تکمیلی همراه با لوودوپا - کاربری‌دوپا به کار می‌روند و نوسانات را کاهش می‌دهند، پاسخ‌دهی را بهبود بخشیده و مدت زمان "روشن" را افزایش می‌دهند. تولکاپون سه مرتبه در روز و انتاکاپون ۵ مرتبه در روز تجویز می‌شود. داروی واحدی که از ترکیب لوودوپا، کاربری‌دوپا، و انتاکاپون تشکیل شده در دسترس است و تنظیم رژیم دارویی را ساده‌تر می‌کند.

۳. سمیت — عوارض سوء که تا حدودی به افزایش سطح لوودوپا مربوط می‌شود شامل دیس‌کینزی، اختلال گوارشی، و افت فشارخون وضعیتی است. ممکن است کاهش دوز لوودوپا برای چند روز اول مصرف مهارکنندهٔ COMT ضرورت یابد. سایر عوارض جانبی عبارتند از: اختلال خواب و رنگ نارنجی ادرار. تولکاپون آنزیم‌های کبدی را افزایش

1- agitation
3- tolcapone

2- entacapone
4- livedo reticularis

۳. عوارض - عوارض CNS عبارتند از: خواب‌آلودگی، بی‌توجهی، گیجی، هذیان و توهمات. عوارض محیطی همانند عوارض داروهای شبه آتروپین است. این داروها، دیس‌کینزی تأخیری^۱ ناشی از مصرف درازمدت داروهای آنتی‌سایکوتیک را تشدید می‌کنند.

حفظ مهارت: عوارض جانبی داروهای اتونوم

(فصل‌های ۸ و ۹ را ببینید)

با توجه به دانش شما نسبت به گیرنده‌هایی که تحت تأثیر داروهای ضد پارکینسون قرار می‌گیرند، فکر می‌کنید عوارض اتونوم این داروها کدام است؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

داروهای مورد استفاده برای سایر اختلالات حرکتی

الف) لرزش (ترمور) اساسی و فیزیولوژیک

لرزش فیزیولوژیک و اساسی^۲، دو اختلال بالینی مشابه هستند که مشخصه آنها، لرزش وضعیتی^۳ است. این وضعیت ممکن است در اثر اضطراب، خستگی، و داروهای خاص از جمله گشادکننده‌های برونش، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، و لیتم تشدید شود. این لرزش‌ها را می‌توان با مسدودکننده‌های بتا (مانند پروپرانولول) برطرف کرد. مسدودکننده‌های بتا را باید در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، آسم، دیابت یا هیپوگلیسمی، با احتیاط مصرف کرد. متوپرولول که یک آنتاگونیست انتخابی β_1 است نیز مؤثر می‌باشد و استفاده از آن در بیماران ربوی ترجیح داده می‌شود. داروهای ضد صرع نظیر گاباپنتین و توپیرامات و تزریق داخل عضلانی سم بوتولینوم نیز برای درمان لرزش اساسی استفاده شده‌اند.

ب) بیماری هانتینگتون و سندرم توره^۴

بیماری هانتینگتون یک بیماری ارثی است که در اثر عدم تعادل میانجی‌های عصبی در مغز (از جمله کاهش سطح گابا و افزایش سطح دوپامین) ایجاد می‌شود (شکل ۱-۲۸). یک نقص کولینرژیک نیز ممکن است وجود داشته باشد، زیرا

سطح کولین استیل ترانسفراز در عقده‌های قاعده‌ای این بیماران کاهش می‌یابد. با این وجود تلاش‌ها از طریق دارودرمانی جهت افزایش فعالیت GABA و استیل‌کولین مغز در این بیماران موفقیت‌آمیز نبوده است. دارودرمانی معمولاً عبارت است از به کارگیری داروهایی که آمین‌ها را تخلیه می‌کنند (مثل رزورپین، تتراپنازین^۵) که مورد آخر عوارض سوء مشکل‌آفرین کمتری ایجاد می‌کند. آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین (مثل هالوپریدول، پرفنازین) نیز گاهی اوقات مؤثر هستند و الانزاپین هم استفاده می‌شود.

سندرم توره یک اختلال با علت ناشناخته است که به هالوپریدول و سایر مهارکننده‌های گیرنده D_2 دوپامین (مانند پیموزاید) جواب می‌دهد. کاربامازپین، کلونازپام و کلونیدین نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند گرچه کلاً اثربخشی کمتری داشته‌اند.

پ) دیس‌کینزی‌های ناشی از دارو

علایم پارکینسونیسم که عارضه داروهای ضدروانپریشی باشند (فصل ۲۹)، معمولاً برگشت‌پذیر بوده و با کاهش دوز دارو، تغییر آن به دارویی با عوارض خارج هرمی کمتر، یا درمان با داروهای مسدود موسکارینی برطرف می‌شوند. در دیستونی حاد تجویز بنزتروپین یا دیفن‌هیدرامین به شکل تزریقی مفید است. لوودوپا و بروموکریپتین تأخیری در این موارد ندارند زیرا گیرنده‌های دوپامینی توسط داروهای آنتی‌سایکوتیک مسدود شده‌اند. دیس‌کینزی تأخیری که عارضه درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی‌تر است احتمالاً نوعی افزایش حساسیت به دلیل قطع انتقال عصبی است. این عارضه به راحتی برطرف نمی‌شود و هیچ درمان دارویی اختصاصی برای آن وجود ندارد.

ث) بیماری ویلسون

این یک اختلال ارثی مغلوب در متابولیسم مس است که موجب رسوب نمک‌های مس در کبد و سایر بافت‌ها می‌شود.

- 1- tardive dyskinesia
- 2- essential tremor
- 3- postural tremor
- 4- Gilles de la Tourette's syndrome
- 5- tetraabenazine

آسیب کبدی و عصبی ممکن است شدید یا مهلک باشد. درمان مشتمل است بر تجویز فلزبرداری مثل پنی سیلامین (دی متیل سیستئین) که مس مازاد را دفع می کند. عوارض سمی پنی سیلامین عبارتند از: ناراحتی گوارشی، میاستنی، نوروپاتی عصب بینایی، و دیس کرازای های خونی. Trientine و tetrathiomolybdate نیز استفاده شده اند.

ج) سندرم پاهای بی قرار^۱

این سندرم که علت آن ناشناخته است با احساس ناراحتی ناخوشایند در اندامها، به ویژه هنگام استراحت، مشخص می شود. این اختلال در زنان باردار و بیماران اورمیک و دیابتیک شایع تر است. درمان دوپامینرژیک، درمان ارجح است و پرامی پکسول و روپی نیروول بدین منظور تأیید شده اند. مخدرهای ضد درد و برخی داروهای ضد تشنج (مانند گاباپنتین) نیز کاربرد دارند.

سوالات

۱-۲: یک مرد ۶۰ ساله بدلیل برادی کینزی ناشی از بیماری پارکینسون به درمان نیاز دارد. پزشک تصمیم می گیرد درمان با لوودوپا را آغاز کند.

۱. با در نظر گرفتن اثرات پیش بینی شده لوودوپا، بیمار از کدامیک اطلاع پیدا نمی کند؟
 - الف) ممکن است بیمار دچار سرگیجه شود به ویژه هنگام ایستادن
 - ب) بیمار باید دارو را در دوزهای منقسم دریافت کند تا از تهوع پیشگیری شود.
 - ج) لیودورتیکولاریس یک عارضه محتمل است.
 - د) دارو علائم او را در یک دوره زمانی بهبود می بخشد اما نه به صورت زمان نامحدود
 - ه) تکانه های عضلانی غیر قابل کنترل ممکن است رخ دهد

۲. پزشک تجویزکننده (باید) بداند که لوودوپا:

- الف) در صورتی که همراه با دارویی که دوپا دکربوکسیلاز کبدی را مهار می کند داده شود کمتر عوارض CNS ایجاد می کند.

ب) در ادامه درمان با افزایش تواتر، اثربخشی آن نوسان

دارد.

- ج) از عوارض اکستراپیرامیدال داروهای ضد سایکوز جلوگیری می کند.
 - د) در بیماران مبتلا به ملانوم بر علیه سرطان محافظت ایجاد می کند.
 - ه) دارای عوارض است که شامل ارتشاح های ریوی می شود.
۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با پرامی پکسول صحیح است؟
- الف) برای تأثیر در بیماری پارکینسون، باید به یک متابولیت فعال تبدیل شود.
 - ب) از این دارو نباید در افراد تحت درمان با داروهای آنتی موسکارینی استفاده کرد.
 - ج) این دارو نسبت به لوودوپا اختلال ذهنی کمتری ایجاد می کند.
 - د) دارو به طور اختصاصی زیرگونه D₃ گیرنده های دوپامین را فعال می کند.
 - ه) وارفارین می تواند تأثیر پرامی پکسول را تقویت کند.
۴. یک بیمار مبتلا به پارکینسونیسم تحت درمان با لوودوپا قرار دارد. بیمار به پرش های عضلانی نامنظم و غیرارادی دچار شده که عضلات پروگزیمال اندامها را گرفتار کرده است. کدام یک از جملات زیر در رابطه با این علائم صحیح است؟
- الف) تجویز همزمان داروهای آنتی موسکارینی، از وقوع دیس کینزی در اثر لوودوپا پیشگیری می کند.
 - ب) تجویز سایر داروهای فعال کننده گیرنده دوپامین، دیس کینزی را تشدید می کند.
 - ج) احتمال بروز دیس کینزی، با تجویز همزمان کربی دوپا کاهش می یابد.
 - د) این علائم احتمالاً با تداوم مصرف لوودوپا برطرف خواهد شد.
 - ه) افزایش دوز لوودوپا می تواند این علائم را کاهش دهد.
۵. یک بیمار ۵۱ ساله مبتلا به پارکینسون، لوودوپا - کربی دوپا همراه با دوزهای پایین تولکاپون مصرف می کند اما هنوز هم دچار دوره های "خاموشی" اکینزی است.

- مناسب‌ترین دارو برای بهبود سریع (اما موقت) کدام است؟
 الف) آپومورفین
 ب) بنزتروپین
 ج) کاربی‌دوپا
 د) پرامی‌پکسول
 ه) سلزیلین

۶. کدام یک از جملات زیر در رابطه با داروهای مورد استفاده در پارکینسونیسم صحیح است؟

- الف) نباید قبل از یک دوره درمان با لوودوپا، از آگونیست‌های گیرنده دوپامین استفاده کرد.
 ب) لوودوپا با ایجاد میدریاز می‌تواند زمینه را برای گلوکوم حاد مهیا سازد.
 ج) سلزیلین، یک مهارکننده انتخابی COMT است.
 د) مزیت اصلی داروهای آنتی‌موسکارینی در پارکینسونیسم، توانایی رفع برادی‌کینزی است.
 ه) اثرات مفید آمانتادین تا چندین سال ادامه می‌یابد.

۷. یک زن ۴۰ ساله که قبلاً سالم بوده، به کندی تفکر، عدم هماهنگی و حرکات آزارنده دست‌ها و زبان که ریتمیک نمی‌باشد دچار شده است. به علاوه، او دچار هذیان‌هایی است مبنی بر اینکه دیگران قصد آزار و اذیت او را دارند. این زن هیچ سابقه بیماری روانی یا عصبی ندارد. گرچه ارزیابی‌های تشخیصی بیشتر ضرورت خواهد داشت اما مناسب‌ترین دارو برای این بیمار کدام می‌تواند باشد؟

- الف) آمانتادین
 ب) بروموکریپتین
 ج) دیازپام
 د) هالوپریدول
 ه) لوودوپا

۸. کدام یک از جملات زیر در رابطه با پرامی‌پکسول صحیح است؟

- الف) گیرنده‌های مغزی D₃ دوپامین را فعال می‌کند.
 ب) هنگامی که به عنوان تک‌دارو در پارکینسونیسم خفیف به کار رود، مؤثر واقع می‌شود.
 ج) این دارو ممکن است باعث افت فشارخون وضعیتی شود.

د) یک مشتق ارگوت نیست.

ه) تمام موارد فوق

۹. در افراد تحت درمان با لوودوپا - کربی‌دوپا، تجویز تولکاپون چه فایده‌ای دارد؟
 الف) COMT را فعال می‌کند.
 ب) تشکیل 3OMD را کاهش می‌دهد.
 ج) منوآمین اکسیداز نوع A را مهار می‌کند.
 د) برداشت عصبی دوپامین را مهار می‌کند.
 ه) دوپامین را از پایانه‌های عصبی آزاد می‌کند.

۱۰. کدام یک از داروهای زیر، مناسب‌ترین دارو برای لرزش اساسی در بیماران ریوی است؟
 الف) دیازپام
 ب) لوودوپا
 ج) متوپرولول
 د) پروپرانولول
 ه) تربوتالین

پاسخ‌ها

۱. پزشک در هنگام تجویز لوودوپا باید به بیمار در رابطه با عوارض جانبی، از جمله ناراحتی گوارشی، افت فشارخون وضعیتی و دیس‌کینزی توضیح دهد. بیمار باید بداند که فایده درمانی این دارو، مادام‌العمر نخواهد بود. کبودی مشبک (ثورات تورینه‌ای) از عوارض جانبی آمانتادین است. پاسخ گزینه "ج" است.

۲. اگر تبدیل لوودوپا به دوپامین در خارج از CNS مهار شود، عوارض محیطی کاهش، اما عوارض CNS یا رفتاری افزایش می‌یابد. لوودوپا نمی‌تواند آکینزی، سفتی و لرزش ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک را برطرف کند. لوودوپا یک پیش‌ساز ملانین است و ممکن است باعث فعال‌شدن ملانوم بدخیم شود. تجویز لوودوپا باعث اختلالات ریوی نخواهد شد. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. پرامی‌پکسول یک فعال‌کننده گیرنده D₃ دوپامین است و نیازی به فعال‌شدن زیستی (bioactivation) ندارد و بدون تغییر دفع می‌شود. سردرگمی، هذیان، و توهّمات با فعال‌کننده‌های گیرنده دوپامین نسبت به لوودوپا شایع‌تر است. استفاده از داروهای دوپامینرژیک در ترکیب با داروهای آنتی‌موسکارینی در درمان پارکینسون رایج است. وارفارین ممکن است اثر رومی‌نیزول را که یک آگونیست دیگر گیرنده دوپامین است تقویت کند پاسخ

گزینه "د" می‌باشد.

۴. شکل و شدت دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا در بین فرد بیمار بسیار متنوع است. دیس‌کینزی در ۸۰٪ بیماران تحت درمان درازمدت با لوودوپا روی می‌دهد. در درمان مداوم، دیس‌کینزی ممکن است با دوزی از لوودوپا ایجاد شود که قبلاً به خوبی تحمل می‌شد. تجویز داروهای آنتی‌موسکارینی، از این عارضه پیشگیری نمی‌کند. این عارضه در افراد تحت درمان با لوودوپا توأم با کربی‌دوپا یا سایر آگونیست‌های گیرنده دوپامین شایع‌تر است. پاسخ گزینه "ب" است.

۵. آپومورفین که به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود به منظور بهبود موقت آکینزی دوره "خاموشی" در بیمارانی که تحت درمان دوپامینرژیک هستند، به کار می‌رود. سه روز درمان با داروی ضد استفراغ تری‌متوبنزامید قبل از تجویز آپومورفین برای پیشگیری از تهوع و استفراغ شدید ضروری است. پاسخ گزینه "الف" است.

۶. آگونیست‌های دوپامینی غیرارگوت (پرامی‌پکسول، روپی‌نیرول) بصورت شایع، قبل از لوودوپا در درمان پارکینسونیسم خفیف بکار می‌روند. میدریاز ناشی از لوودوپا ممکن است فشار داخل چشم را افزایش دهد؛ مصرف این دارو در افراد مبتلا به گلوکوم زاویه باز باید با احتیاط کامل باشد و در افراد مبتلا به گلوکوم زاویه بسته ممنوع است. داروهای آنتی‌موسکارینی ممکن است لرزش و سفتی ناشی از پارکینسونیسم را بهبود بخشند، ولی تأثیر ناچیزی بر برادی‌کینزی دارند. سلزیلین یک مهارکننده انتخابی MAO نوع B است. آماتادین تنها برای چند هفته مفید است. پاسخ گزینه "ب" است.

۷. گرچه بررسی‌های تشخیصی بیشتری باید انجام گیرند اما کره آتوز همراه با کاهش قدرت تفکر و سایکوز (پارانویا) نشان می‌دهد که این فرد به بیماری هانتینگتون دچار شده است. داروهایی که به طور نسبی این پدیده را تخفیف می‌دهند، عوامل تخلیه‌کننده دوپامین (از جمله تترابنازین) یا مسدودکننده گیرنده‌های دوپامینرژیک (از جمله هالوپریدول) هستند. پاسخ گزینه "د" است.

۸. پرامی‌پکسول یک آگونیست غیرارگوت گیرنده‌های

دوپامین است و بیشتر برای گیرنده‌های D₃ در استریاتوم انتخابی می‌باشد. پرامی‌پکسول (یا روپی‌نیرول که آنتاگونیست گیرنده D₂ است) به منظور درمان تک‌دارویی پارکینسونیسم خفیف به کار می‌روند و گاهی نیز در بیمارانی که به لوودوپا پاسخ نمی‌دهند، مؤثر واقع می‌گردند. عوارض سوء این داروها عبارتند از: دیس‌کینزی، افت فشارخون وضعیتی، و خواب‌آلودگی. پاسخ گزینه "ه" است.

۹. تولکاپون یک مهارکننده COMT است که به عنوان داروی کمکی در افراد تحت درمان با لوودوپا - کربی‌دوپا به کار می‌رود. این دارو تولید 3OMD از متیل‌دوپا را کاهش می‌دهد. در نتیجه، پاسخ بیمار به لوودوپا بهبود می‌یابد که تا حدودی ناشی از افزایش سطح لوودوپا و همچنین کاهش رقابت بین 3OMD و لوودوپا برای انتقال فعال توسط مکانیسم ناقل L - آمینواسید به درون مغز می‌باشد. پاسخ گزینه "ب" است.

۱۰. افزایش فعال‌سازی گیرنده‌های بتا در ایجاد لرزش اساسی دخیل است و برای درمان، معمولاً از پروپرانولول استفاده می‌شود. با این حال، متوپرولول که تأثیر انتخابی‌تری بر گیرنده‌های β_1 دارد، به همان اندازه مؤثر بوده و در افراد مبتلا به بیماری ریوی مناسب‌تر است. پاسخ گزینه "ج" است.

پاسخ حفظ مهارت: عوارض جانبی داروهای اتونوم (فصل‌های ۸ و ۹ را ببینید)

استراتژی فارماکولوژیک در مواجهه با بیماری پارکینسون، شامل تلاش برای افزایش سطح دوپامین یا مقابله با تأثیر استیل‌کولین بر گیرنده‌های موسکلرینی می‌شود. بنابراین انتظار می‌رود عوارض محیطی زیر رخ دهد:

۱. عوارض جانبی ناشی از فعالیت دوپامین محیطی (یا گیرنده‌های آدرنرژیک در مورد لوودوپا) عبارتند از: افت فشارخون وضعیتی، تاکیکاردی (متملاً آریتمی)، میدریاز و استفراغ.

۲. عوارض جانبی ناشی از آنتاگونیسم گیرنده‌های موسکلرینی محیطی عبارتند از: خشکی دهان، میدریاز، احتباس ادرار و آریتمی‌های قلبی.

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- عدم تعادل عصبی - شیمیایی که زمینه‌ساز علائم بیماری پارکینسون است را شرح دهید.
- توضیح دهید لوودوپا، آگونیست‌های گیرنده دوپامین، سلزیلین و داروهای آنتی‌موسکارینی، با چه مکانیسم‌هایی پارکینسونیسم را برطرف می‌کنند.
- اثرات درمانی و عوارض جانبی داروهای اصلی آنتی‌پارکینسونیسم را نام ببرید.
- داروهای مهارکننده دوپا دکربوکسیلاز و COMT و نقش آنها در پارکینسونیسم را توضیح دهید.
- توضیح دهید کدام مواد و داروها می‌توانند علائم پارکینسونیسم ایجاد کنند.
- مهم‌ترین داروهایی را که در درمان لرزش، بیماری هانتینگتون، دیس‌کینزی‌های دارویی، سندرم پاهای بی‌قرار، و بیماری ویلسون به کار می‌روند، نام ببرید.

جدول خلاصه دارویی: داروهایی که برای درمان اختلالات حرکتی به کار می‌روند

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت
لوودوپا (با یا بدون کاری‌دوپا)	پیش‌ساز دوپامین؛ کساری‌دوپا از متابولیسم محیطی لوودوپا توسط دوپا دکربوکسیلاز جلوگیری می‌کند.	داروی اصلی مورد استفاده در پارکینسون	خوراکی، مهارکننده‌های COMT و MAO نوع B دوز مصرفی این دارو را کاهش داده و اثرات آن را طولانی‌تر می‌کنند.	ناراحتی گوارشی، دیس‌کینزی، اثرات رفتاری؛ پدیده "روشن-خاموش"
مدت اثر: ۶ تا ۸ ساعت				

آگونیست‌های دوپامین

پرامی‌پکسول	آگونیست‌های D ₂	پرامی‌پکسول و روی‌نی‌رول به عنوان درمان تک‌دارویی در پارکینسون زودرس و نیز به عنوان مکمل لوودوپا تجویز می‌شوند؛ آپومورفین درمان "نجات‌بخش"	خوراکی؛ پرامی‌پکسول: نیمه عمر کوتاه (سه بار در روز تجویز می‌شود)، حذف کلیوی؛ روی‌نی‌رول، متابولیسم با CYP1A2؛ احتمال تداخلات دارویی	بی‌اشتهایی، تهوع، یبوست، افت فشار خون وضعیتی، دیس‌کینزی، اختلال ذهنی
-------------	----------------------------	--	---	--

مهارکننده‌های MAO

رازازیلین	MAO نوع B را مهار می‌کنند	رازازیلین برای بیماری پارکینسون زودرس؛ هر دو دارو به صورت کمکی با لوودوپا	خوراکی؛ نیمه عمر دارو امکان تجویز دو بار در روز را فراهم می‌کند	سندرم سروتونین با مپریدين و احتمالاً SSRIها و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای
-----------	---------------------------	---	---	---

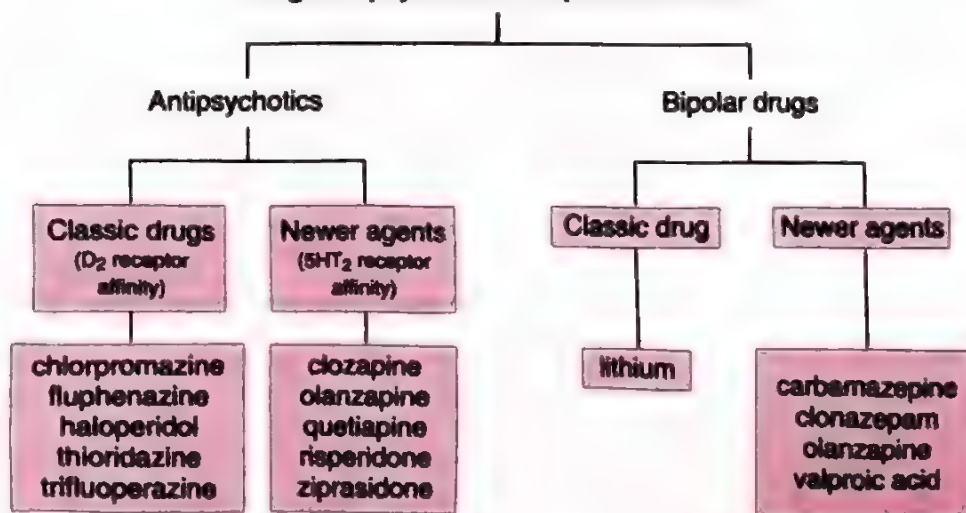
جدول خلاصه دارویی: داروهایی که برای درمان اختلالات حرکتی به کار می‌روند (ادامه)

مهارکننده‌های COMT	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت
انتاکاپون تولکاپون	متابولیسم لوودوپا به صورت محیطی (هر دو) و در CNS (تولکاپون) را مسدود می‌کنند	اثرات لوودوپا را طولانی می‌سازند.	خوراکی	مرتبط با افزایش سطح لوودوپا می‌باشد
داروهای آنتی‌موسکارینی				
بنزتروپین، سایرین	گیرنده‌های موسکارینی را مسدود می‌کنند	سفتی و لرزش را بهبود می‌بخشند ولی روی برادی‌کینزی اثر ندارند	خوراکی: یک بار در روز	عوارض جانبی شبه آتروپینی
داروهای بیماری هانتینگتون				
تتراینازین، رزپرین	آمین‌ها را تخلیه می‌کنند	شدت علائم (مثل کره) را کاهش می‌دهند	خوراکی (فصل ۱۱)	افسردگی، افت فشارخون، خواب‌آلودگی
هالوپریدول	آنتاگونیست D ₂		خوراکی (فصل ۲۹)	اختلال عملکرد خارج هرمی
داروهای سندرم توره				
هالوپریدول	مسدودکننده گیرنده D ₂	شدت و دفعات تیک‌های صوتی و حرکتی را کاهش می‌دهد	خوراکی	اختلال عملکرد خارج هرمی
کلونیدین	مسدودکننده گیرنده α ₂		خوراکی	

داروهای آنتی سایکوتیک و لیتیم

داروهای آنتی سایکوتیک (نورولپتیک‌ها) در اسکیزوفرنی مورد استفاده قرار می‌گیرند و در درمان سایر سایکوزها و حالت‌های سراسیمه (agitated states) نیز مؤثر می‌باشند. داروهای قدیمی‌تر دارای میل اتصال بالایی برای گیرنده‌های دوپامینی D_2 بودند اما داروهای آنتی سایکوتیک جدیدتر دارای میل اتصال بالاتری برای گیرنده‌های سروتونین $5-HT_2$ هستند. هرچند درمان قطعی با استفاده از این داروها حاصل نمی‌شود، علائم اسکیزوفرنی، از جمله اختلال تفکر، انزوای هیجانی (emotional withdrawal)، و توهم یا هذیان ممکن است با داروهای آنتی سایکوتیک کاهش یابد. متأسفانه درمان درازمدت (به مدت چند سال) در اغلب موارد لازم است و می‌تواند عوارض شدیدی را در برخی بیماران ایجاد کند. هرچند لیتیم از سالها پیش اساس درمان بیماری خلقی دوقطبی محسوب می‌شد، استفاده از سایر داروهای جدید آنتی سایکوتیک و ضد تشنج رو به افزایش است.

Drugs for psychoses & bipolar disorders



بوتیروفنون^۵ها (مانند هالوپریدول).

داروهای جدید "نسل دوم" با ساختمان‌های هتروسیکلیک متفاوت نیز در اسکیزوفرنی مؤثر هستند.

داروهای آنتی سایکوتیک

الف) طبقه‌بندی

گروه‌های اصلی داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی عبارتند از: فنوتیازین‌ها (مانند کلرپرومازین^۱، تیوریدازین^۲، فلوپنازین^۳)؛ تیوگزانتین‌ها (مانند تیوتیکسن^۴)؛ و

- | | |
|-------------------|-----------------|
| 1- chlorpromazine | 2- thioridazine |
| 3- fluphenazine | 4- thiothixene |
| 5- butyrophenones | |

۲. **گیرنده‌های دوپامین** — پنج گیرنده مختلف دوپامین (D_1 - D_5) شناسایی شده‌اند. هر یک از آنها با پروتئین G مزدوج هستند و هفت جزء تراغشایی دارند. گیرنده D_2 که در هسته دم‌دار پوتامن، هسته آکومبسنس، قشر مخ و هیپوتالاموس وجود دارد، بصورت منفی با آدنیلیل سیکلاز مزدوج شده است. تأثیر درمانی اکثر داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی، به تمایل نسبی آنها به گیرنده D_2 بستگی دارد. متأسفانه همین رابطه بین مهار گیرنده‌های D_2 و اختلال عملکرد خارج هرمی وجود دارد.

۳. **سایر گیرنده‌ها** — اکثر داروهای آنتی سایکوتیک آتپیک جدید، به سایر گیرنده‌ها بیش از گیرنده D_2 تمایل دارند. به عنوان مثال، مهار گیرنده‌های آلفا آدرنژیک توسط بسیاری از این داروها، تأثیر آنتی سایکوتیک مفیدی دارد (جدول ۱-۲۹). کلوزاپین، دارویی است که اثرات مسدودکنندگی قابل توجهی بر گیرنده‌های D_4 و $5-HT_2$ دارد و در واقع هیچ تمایلی به گیرنده‌های D_2 ندارد. اکثر داروهای آتپیک جدید (اولانزاپین، کوئتاپین و ریسپریدون) تمایل زیادی به گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ دارند، هرچند ممکن است با گیرنده‌های D_2 و سایر گیرنده‌ها نیز تعامل کنند. **زیپراسیدون** آنتاگونیست گیرنده‌های D_2 ، $5-HT_{2A}$ و $5-HT_{1D}$ و آگونیست گیرنده $5-HT_{1A}$ است. **آریپپرازول**، داروی آنتی سایکوتیک جدید، یک آگونیست نسبی گیرنده D_2 و $5-HT_{1A}$ و یک آنتاگونیست قوی گیرنده $5-HT_{2A}$ است. ویژگی‌های داروهای آنتی سایکوتیک جدید در اتصال به گیرنده منجر به ارایه فرضیه سروتونین به عنوان جایگزینی برای فرضیه دوپامین برای توصیف ماهیت اسکیزوفرنی شده است. اکثر داروهای آتپیک نسبت به داروهای استاندارد عوارض خارج هرمی کمتری ایجاد می‌کنند. تمام داروهای آنتی سایکوتیک (به جز هالوپریدول) گیرنده‌های H_1 را تا حدودی مهار می‌کنند.

از جمله کلوزاپین^۱، لوکساین^۲، اولانزاپین^۳، ریسپریدون^۴، کوئتاپین^۵، زیپراسیدون^۶ و آریپپرازول^۷. در برخی موارد، این داروهای آنتی سایکوتیک آتپیک تأثیر بیشتر و عوارض کمتری نسبت به داروهای قدیمی داشته‌اند. با این حال، هزینه آنها بسیار بیشتر از داروهای استاندارد است که اکثرشان به شکل ژنریک قابل دسترسی می‌باشند.

ب) فارماکوکینتیک

داروهای آنتی سایکوتیک از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شوند و چون محلول در چربی هستند، به آسانی به CNS و اکثر بافت‌های دیگر بدن وارد می‌شوند. بسیاری از آنها به طور گسترده به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شوند. این داروها قبل از حذف باید توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه شوند و به دلیل نیمه عمر پلاسمایی طولانی، می‌توان آنها را بصورت یک بار در روز تجویز کرد. در برخی موارد سایر داروهایی که آنزیم‌های سیتوکروم $P450$ را مهار می‌کنند قادر به افزایش نیمه عمر داروهای آنتی سایکوتیک هستند. شکل تزریقی بسیاری از آنها (مثل فلوپنازین، هالوپریدول) هم برای آغاز سریع درمان و نیز درمان depot^۸، در دسترس است.

پ) مکانیسم اثر

۱. **فرضیه دوپامین** — فرضیه دوپامین در رابطه با اسکیزوفرنی معتقد است که این بیماری در اثر افزایش نسبی فعالیت عصب‌رسانه دوپامین در مناطق خاصی از مغز روی می‌دهد. نخست، بسیاری از داروهای آنتی سایکوتیک، گیرنده‌های دوپامین مغز را مسدود می‌کنند (بوژه گیرنده‌های D_2)؛ دوم، داروهای آگونیست دوپامین (مانند آمفتامین، لوودوپا) اسکیزوفرنی را تشدید می‌کنند؛ و سوم در آن گروه از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که درمان نشده‌اند، دانسیته‌ی گیرنده‌های دوپامین در مناطق خاصی از مغز افزایش یافته است. فرضیه دوپامین نمی‌تواند تمام جنبه‌های اسکیزوفرنی را توجیه کند، زیرا داروهای آنتی سایکوتیک فقط تا حدودی در این بیماران مؤثر هستند و از سوی دیگر، برخی از داروهای مفید در این بیماران، به سایر گیرنده‌ها از جمله گیرنده‌های سروتونین بیش از گیرنده‌های D_2 تمایل دارند. فن‌سیکلیدین (PCP) سبب یک سندرم سایکوتیک می‌شود اما اثری بر گیرنده‌های دوپامینی ندارد.

1- clozapine	2- loxapine
3- olanzapine	4- risperidone
5- quetiapine	6- ziprasidone
7- aripiprazole	

۸. آمپول‌های روغنی با تزریق هر ۲ هفته یا ماهی یک بار - مترجم.

جدول ۱-۲۹. مقایسه اثر داروهای نورولپتیک بر مهارگیرنده‌ها.

Drug	D ₂ Block	D ₄ Block	Alpha ₁ Block	5-HT ₂ Block	M Block	H ₁ Block
Most phenothiazines and thioxanthines	++	-	++	+	+	+
Thioridazine	++	-	++	+	+++	+
Haloperidol	+++	-	+	-	-	-
Clozapine	-	++	++	++	++	+
Molindone	++	-	+	-	+	+
Olanzapine	+	+	+	++	+	+
Quetiapine	+	-	+	++	+	+
Risperidone	++	-	+	++	+	+
Ziprasidone	++	-	++	++	-	+
Aripiprazole ^a	+	+	+	++	-	+

^aPartial agonist at D₂ and 5-HT_{1A} receptors and antagonist activity at 5-HT_{2A} receptors.

+, blockade; -, no effect. The number of plus signs indicates the intensity of receptor blockade.

ت) اثرات

مهار گیرنده‌های دوپامین، مهم‌ترین اثری است که با مزیت درمانی داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی مطابقت دارد. نورون‌های دوپامینرژیک در مغز، در چند بخش متمرکز هستند، از جمله مسیرهای مزوکورتیکال - مزولیمبیک (دخیل در تفکر و خلق)، نوار نیکرواستریاتال (عملکرد خارج هرمی)، مسیرهای توبروانفندیولار (تنظیم آزادسازی پرولاکتین) و منطقه کنترل‌کننده استفرغ^۱. انسداد گیرنده دوپامین در مسیرهای مزوکورتیکال - مزولیمبیک احتمالاً تأثیر آنتی‌سایکوتیک دارد و تأثیر مشابه بر روی منطقه کنترل‌کننده استفرغ، عامل خاصیت مفید ضد استفرغ است که با تجویز برخی داروهای آنتی‌سایکوتیک حاصل می‌شود. عوارض جانبی ناشی از انسداد گیرنده در سایر مسیرهای دوپامینرژیک که مشکل عمده داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی‌تر می‌باشد عبارتند از: اختلال عملکرد خارج هرمی و هیپرپرولاکتینمی (به ادامه بحث توجه کنید). توجه داشته باشید که تقریباً همه داروهای آنتی‌سایکوتیک تا حدودی گیرنده‌های α₁ و هیستامینی H₁ را مسدود می‌کنند. تأثیر مسدودکنندگی نسبی بر گیرنده که توسط داروهای آنتی‌سایکوتیک مختلف اعمال می‌گردد در جدول ۱-۲۹ نشان داده شده است.

ث) کاربردهای بالینی

۱. درمان اسکیزوفرنی - داروهای آنتی‌سایکوتیک برخی علائم مثبت اسکیزوفرنی را کاهش می‌دهند، از جمله بیش‌فعالی، تفکرات عجیب و غریب، توهمات و هذیان‌ها. نتیجتاً از این داروها می‌توان برای بیماران سرپایی و بستری استفاده کرد. اثرات مفید این داروها ممکن است بعد از چند هفته ظاهر گردد. به‌طورکلی، کارایی داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی از نظر درمان اشکال واضحاً ساینکوتیک بیماری یکسان است، هرچند یک بیمار ممکن است به یک داروی خاص بهتر پاسخ دهد. با این وجود کلوزاپین در برخی بیماران اسکیزوفرنیک که به درمان با سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک مقاوم هستند مؤثر است. داروهای قدیمی‌تر هنوز هم به‌طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرند که تا حدودی به خاطر قیمت پایین آن‌ها در مقایسه با داروهای جدیدتر است. با این حال، هیچ یک از داروهای قدیمی، تأثیر چندانی بر علائم منفی اسکیزوفرنی ندارد. داروهای آتیبیک جدید، علائم منفی اسکیزوفرنی را تا حدودی بهبود می‌بخشند (از جمله کندی هیجانی، انزوای اجتماعی و فقدان انگیزه).

بر حرکات کره آنتونید عضلات لب‌ها و حفره دهان که ممکن است برگشت‌ناپذیر باشد. دیس‌کینزی تأخیری معمولاً بعد از چند سال مصرف داروی آنتی‌سایکوتیک روی می‌دهد، ولی بعد از ۶ ماه نیز گزارش شده است. داروهای آنتی‌موسکارینی که معمولاً سایر عوارض خارج هرمی را برطرف می‌کنند، شدت علائم دیس‌کینزی تأخیری را افزایش می‌دهند. هیچ داروی مؤثری برای درمان دیس‌کینزی تأخیری وجود ندارد. تغییر داروی مصرفی به کلوزاپین، این اختلال را تشدید نمی‌کند. دیس‌کینزی تأخیری ممکن است موقتاً با افزایش دوز نورولپتیک بهبود یابد؛ این یافته نشان می‌دهد که دیس‌کینزی تأخیری ممکن است ناشی از حساس شدن گیرنده‌های دوپامین باشد.

۳. عوارض اتونوم — عوارض اتونوم در اثر انسداد گیرنده‌های موسکارینی محیطی و آلفا آدرنرژیک روی می‌دهد و درمان آن در سالمندان دشوارتر است. تحمل به برخی عوارض اتونوم با ادامه درمان ایجاد می‌شود. از میان داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی تیوریدازین شدیدترین عوارض اتونوم و هالوپریدول خفیف‌ترین عوارض اتونوم را دارد. کلوزاپین و اکثر داروهای آتیپیک، عوارض اتونوم متوسطی دارند.

عوارض شبه‌آتروپین (خشکی دهان، یبوست، احتباس ادرار، مشکلات بینایی) با مصرف تیوریدازین و فنوتیازین‌های دارای زنجیره جانبی آلیفاتیک (مانند کلرپرومازین) شایع است. همین عوارض با مصرف کلوزاپین و اکثر داروهای آتیپیک (به جز زیراسیدون و آریپیپرازول) دیده می‌شود. عارضه آنتی‌موسکارینی در CNS مشتمل است بر یک وضعیت اغتشاش شعور که شبیه به عارضه ناشی از مسمومیت با آتروپین و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای می‌باشد.

در رابطه با انسداد گیرنده آلفا، افت فشارخون وضعیتی یکی از عوارض شایع اکثر داروهای قدیمی (به‌ویژه فنوتیازین‌ها) است. در سالمندان، باید مراقب بود تا از سقوط بر اثر افت فشارخون اجتناب گردد. داروهای آتیپیک به ویژه کلوزاپین و زیراسیدون نیز گیرنده‌های α را مسدود می‌کنند و

۲. سایر کاربردهای روانپزشکی و نورولوژیک — داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر غالباً به همراه لیتیم در درمان اولیه مانیا به کار می‌روند. چندین داروی نسل دوم برای درمان مانیای حاد و دو دارو (اولانزاپین و آریپیپرازول) به منظور درمان نگهدارنده اختلال دوقطبی به کار می‌روند. داروهای آنتی‌سایکوتیک در درمان علائم سایکوتیک اختلالات اسکیزوافکتیو، در سندرم توره، و برای درمان سایکوز ناشی از بیش‌مصرف محرک‌های خاص CNS به کار می‌روند. مولیندون^۱ عمدتاً در سندرم توره به کار می‌رود (از این دارو بندرت در اسکیزوفرنی استفاده می‌شود). داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک جدید برای رفع علائم روانی در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر و پارکینسونیسم تجویز می‌شوند.

۳. کاربردهای غیرروانپزشکی — به استثنای تیوریدازین، اکثر فنوتیازین‌ها تأثیر ضداستفراغ دارند؛ پروکلرپرازین فقط برای این منظور به کار می‌رود. انسداد گیرنده H_1 که اغلب توسط فنوتیازین‌های دارای زنجیره جانبی کوتاه ایجاد می‌شود، علت تجویز این داروها به عنوان ضدخارش و آرامبخش می‌باشد و در بروز خاصیت ضداستفراغ نقش دارد.

ج) عوارض

۱. عوارض عصبی برگشت‌پذیر — عوارض خارج هرمی وابسته به دوز مشتمل است بر یک سندرم شبه‌پارکینسون (برادی‌کینزی، سفتی، لرزش). این عوارض را می‌توان با کاهش دوز برطرف کرد و تجویز هم‌زمان داروهای آنتی‌موسکارینی ممکن است آن را خنثی کند. احتمال بروز عوارض خارج هرمی در پی مصرف هالوپریدول و فنوتیازین‌های دارای زنجیره جانبی پیرازینی قوی (مانند فلوفنازین، تری‌فلوپرازین) بیشتر است. احتمال بروز پارکینسونیسم در پی مصرف کلوزاپین ناشایع است و با مصرف داروهای جدیدتر بندرت دیده می‌شود. سایر اختلالات عصبی برگشت‌پذیر که به طور شایع‌تر با داروهای قدیمی‌تر رخ می‌دهند عبارتند از: آکاتیزی^۲ و دیستونی؛ این عوارض معمولاً به تجویز دیفن‌هیدرامین یا داروهای آنتی‌موسکارینی پاسخ می‌دهند.

۲. دیس‌کینزی تأخیری^۳ — این عارضه مهم مشتمل است

1- molindone

2- akathisia

3- tardive dyskinesia

آریتمی بطنی مهلک ایجاد کند. اکثر داروهای آنتی‌بیوتیک به ویژه کوئتیاپین و زیراسیدون فاصله QT را در ECG افزایش می‌دهند؛ کلوزاپین بروز اندک اما مهم (در ۱ تا ۲ درصد بیماران) آگرانولوسیتوز ایجاد می‌کند و دوز بالای آن ممکن است باعث تشنج شود.

۸ مسمومیت دارویی — مسمومیت با آنتی‌سایکوتیک‌ها (به جز تیوریدازین) معمولاً مرگبار نیست. گرچه FDA درباره افزایش خطر مرگ و میر در بیماران سالمند مبتلا به زوال عقل هشدار داده است. افت فشارخون در اغلب موارد به تجویز مایعات جواب می‌دهد. اکثر داروهای آنتی‌سایکوتیک آستانه تشنج را پایین می‌آورند و ممکن است باعث تشنج شوند که معمولاً با دیازپام یا فنی‌توئین رفع می‌شود. درمان مسمومیت با تیوریدازین (و احتمالاً زیراسیدون) به دلیل عوارض قلبی دشوارتر است.

لیتیم و سایر داروهای مورد استفاده در اختلال دوقطبی (شیدایی - افسردگی)

لیتیم در درمان مرحله شیدایی (مانیک) اختلال دوقطبی مؤثر بوده و هنوز هم برای مرحله حاد بیماری و نیز جلوگیری از عود حملات شیدایی و افسردگی استفاده می‌شود.

الف) فارماکوکینتیک

لیتیم به سرعت و به طور کامل از روده جذب می‌شود. این دارو در کل آب بدن توزیع و با سرعتی برابر با $\frac{1}{5}$ کراتینین توسط کلیه‌ها دفع می‌شود. نیمه‌عمر آن در حدود ۲۰ ساعت است. برای تعیین دوز مؤثر و بی‌خطر این دارو، سطح پلاسمایی آن را باید زیر نظر گرفت (به ویژه در جریان چند هفته نخست درمان). برای درمان علایم حاد سطح درمانی دارو در پلاسما $0.8-1.2 \text{ mEq/L}$ و برای درمان نگهدارنده $0.4-0.7 \text{ mEq/L}$ می‌باشد. سطح پلاسمایی این دارو ممکن است با تغییر در آب بدن، تغییر کند. بنابراین دهیدراتاسیون یا تجویز دیورتیک‌ها (تیازیدها)، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، مهارکننده‌های آنزیم مبدل

می‌توانند باعث ایجاد افت فشارخون وضعیتی گردند. اختلال در انزال از عوارض شایع در مردانی است که فنوتیازین مصرف می‌کنند.

۴. عوارض درون‌ریز و متابولیک — این عوارض عبارتند از: هیپرپرولاکتینمی، بزرگ شدن پستان‌ها، سندرم آمنوره-گالاکتوره، و نازایی. اغلب این عوارض جانبی از تظاهرات مورد انتظار مهار گیرنده D_2 دوپامینی در هیپوفیز هستند، دوپامین تنظیم‌کننده مهاری طبیعی ترشح پرولاکتین است. به دنبال مصرف ریسپریدون، سطح پرولاکتین به طور بارز افزایش پیدا می‌کند. افزایش قابل توجه وزن و هیپرگلیسمی به علت خاصیت دیابت‌زای چند تا از داروهای آنتی‌بیوتیک و به ویژه کلوزاپین و اولانزاپین رخ می‌دهد. این اثرات به ویژه در دوران بارداری مشکل‌ساز هستند. آریپیپرازول و زیراسیدون کمتر باعث ایجاد هیپرگلیسمی، هیپرپرولاکتینمی، یا افزایش وزن می‌شوند.

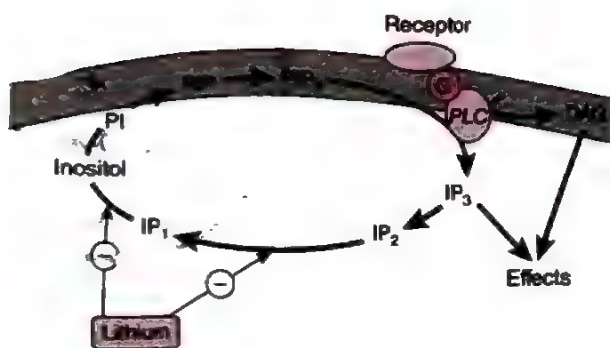
۵. سندرم نورولپتیک بدخیم^۱ — افرادی که حساسیت بیش از حدی به عوارض خارج هرمی داروهای آنتی‌سایکوتیک دارند، ممکن است به یک سندرم هیپرترمی بدخیم دچار شوند. علائم آن عبارتند از: سفتی عضلانی، اختلال در تعریق، افزایش شدید درجه حرارت بدن و بی‌ثباتی اتونوم که ممکن است حیات بیمار را تهدید کند. دارودرمانی مشتمل است بر تجویز فوری دانترولن، دیازپام و آگونیست‌های دوپامین (شکل ۲-۱۶ را ببینید).

۶. خواب‌آلودگی — این عارضه در پی مصرف فنوتیازین‌ها (به ویژه کلرپرومازین) بیش از سایر آنتی‌سایکوتیک‌ها دیده می‌شود؛ این عارضه معمولاً در افراد غیرسایکوتیک ناخوشایند به حساب می‌آید. فلوفنازین و هالوپریدول کمترین خواب‌آلودگی را در میان داروهای قدیمی ایجاد می‌کنند. کمترین خواب‌آلودگی در میان داروهای جدید، با مصرف آریپیپرازول دیده می‌شود.

۷. عوارض متفرقه — اختلال بینایی در اثر رسوبات شبکیه در پی مصرف تیوریدازین گزارش شده است؛ همچنین دوز بالای این دارو می‌تواند اختلال هدایتی شدید در قلب و

جدول ۲۹-۲. عوارض جانبی داروهای آنتی سایکوتیک.

نوع عارضه	تظاهرات	مکانیسم
سیستم عصبی اتونوم	از دست دادن تطابق بینایی، خشکی دهان، اشکال در دفع ادرار، افت وضعیتی فشارخون، اختلال در نعوظ، اختلال در انزال	مهارگیرنده موسکاربینی مهارگیرنده آدرنرژیک آلفا
سیستم عصبی مرکزی	سندرم پارکینسونیسم، آکاتیزی، دیس تونی، دیس کینزی تأخیری	مهارگیرنده دوپامینی حساسیت بیش از حد گیرنده های دوپامینی
سیستم غدد درون ریز	آمنوره - گالاکتوره، نازایی، اختلال نعوظ	مهارگیرنده موسکاربینی هیپرپرولاکتینمی ناشی از مهارگیرنده دوپامین
سایر عوارض	افزایش وزن	احتمالاً مهارگیرنده $5-HT_2$, H_1



شکل ۱-۲۹. اثر احتمالی لیتیم بر سیستم پیام رسان ثانویه IP_3 و DAG. در این شکل، غشاء سیناپسی یک نورون در مغز رسم شده است. PLC فسفولیپاز C، پروتئین مزدوج شونده؛ IP_1 ، IP_2 ، PIP_2 ، PIP ، PI در این چرخه، ممکن است کاهش وابسته به مصرف در انتقال سیناپسی ایجاد کند.

آهسته ای دارند. اولانزاپین و کوئیتاپین هر دو به عنوان درمان تک دارویی در مانیای (شیدایی) حاد تأیید شده اند.

با این که لیتیم دارای اثرات محافظتی علیه خودکشی و آسیب رسانی به خود است، در طول مرحله نگهدارنده از داروهای ضد افسردگی به طور رایج استفاده می گردد. توجه کنید که درمان تک دارویی با یک ضد افسردگی سبب ایجاد خلق شیدایی در بیماران دوقطبی می شود.

آنزوتانسین و دیورتیک های قوس هنله ممکن است غلظت پلاسمای لیتیم را به حد سمی برساند. کافئین و تئوفیلین پاکسازی کلیوی لیتیم را افزایش می دهند.

ب) مکانیسم اثر

مکانیسم اثر لیتیم به درستی روشن نیست. این دارو چند آنزیم را که در بازیافت فسفواینوزیتیدهای غشاء نورون دخیل هستند مهار می کند. این عمل ممکن است منجر به تخلیه منابع پیام رسان ثانویه یعنی فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفات (PIP_2) گردد که آن هم به نوبه خود تولید اینوزیتول تری فسفات (IP_3) و دی آسیل گلیسرول (DAG) را کاهش خواهد داد. این پیام رسان های ثانویه در انتقال عصبی آمینی مهم هستند، از جمله در انتقال با واسطه گیرنده های موسکاربینی و آدرنرژیک مرکزی (شکل ۱-۲۹).

پ) کاربرد بالینی

کربنات لیتیم همچنان در درمان اختلال دوقطبی (بیماری شیدایی - افسردگی) مورد استفاده است گرچه سایر داروها از جمله اسید والپروئیک و کاربامازپین هم به همان اندازه مؤثر هستند (به ادامه متن نگاه کنید). درمان نگهدارنده با لیتیم، رفتار شیدایی را کاهش داده و دفعات شیوع و شدت نوسانات خلق را کاهش می دهد. در آغاز درمان، تجویز آنتی سایکوتیک ها و/یا بنزودیازپین ها نیز ممکن است لازم باشد، چرا که لیتیم و اسید والپروئیک هر دو شروع اثر

ت) سمیت

عوارض عصبی لیتیم عبارتند از: لرزش، خواب‌آلودگی، آتاکسی و آفازی. بزرگی تیروئید ممکن است روی دهد، ولی هیپوتیروئیدی نادر می‌باشد. دیابت بی‌مزه نفروژنیک قابل برگشت در غلظت‌های درمانی، شایع است. ادم یک عارضه شایع لیتیم است و بثورات جلدی شبیه به آکنه روی می‌دهد. لکوسیتوز در تمام بیماران دیده می‌شود. مسأله اختلال در ریخت‌زایی^۱ جنین هنوز حل نشده است. باور بر این است که مصرف لیتیم در دوران بارداری می‌تواند خطر ناهنجاری‌های قلبی مادرزادی (ناهنجاری اِشتین^۲) را افزایش دهد. بررسی‌های اخیر نشان داده است که خطر ایجاد ناهنجاری جنینی با لیتیم اندک است اما مصرف آن در دوران بارداری با نمره آپگار پایین نوزاد مرتبط می‌باشد. نتیجتاً، لیتیم ۲۴-۴۸ ساعت قبل از زایمان باید قطع شود و مصرف آن در مادران شیرده ممنوع است.

و) سایر داروهای مورد استفاده در اختلال دوقطبی

مرحله شیدایی اختلال دوقطبی را می‌توان با داروهای آنتی‌سایکوتیک درمان کرد و هر دو داروی اولانزاپین و کوتیپین به عنوان درمان تک‌دارویی در این مورد تأیید شده‌اند. چند داروی ضد تشنج در اختلال دوقطبی کاربرد دارند. اسید والپروئیک اثرات ضد شیدایی معادل با لیتیم دارد و امروزه به طور گسترده در ایالات متحده اغلب به عنوان انتخاب اول در بیماری حاد به کار می‌رود. ممکن است اسید والپروئیک در بیمارانی که به لیتیم پاسخ نمی‌دهند مؤثر باشد و گاهی در ترکیب با لیتیم به کار می‌رود. داروهای ضد تشنج کاربامازپین و لاموتریزین نیز در شیدایی حاد و نیز برای پیشگیری از آن در مرحله افسردگی بیماری تجویز می‌شوند. برای کسب اطلاعات بیشتر راجع به داروهای ضد تشنج فصل ۲۴ را ببینید.

سؤالات

۱. در رابطه با پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی، کدام یک از جملات زیر صحیح است؟
الف) تمام داروهای آنتی‌سایکوتیک مؤثر، تمایل بالایی به گیرنده‌های D₂ دوپامین نشان می‌دهند.

ب) داروهایی که گیرنده‌های دوپامین را مسدود می‌کنند، برای رفع علائم روانی در بیماران مبتلا به پارکینسون مفید هستند.

ج) سایکوز دارویی ممکن است بدون فعال شدن گیرنده‌های دوپامین مغز روی دهد.

د) سطح گیرنده‌های سروتونین در مغز بیماران اسکیزوفرنی درمان نشده کمتر از حد طبیعی است.

ه) قدرت بالینی کلوزاپین به خوبی با فعالیت مسدودکنندگی گیرنده دوپامین این دارو مطابقت دارد.

۲. به یک مرد جوان که اسکیزوفرنی تشخیص داده شده تری‌فلوپرازین تجویز شده است. او با فهرستی از شکایات در رابطه با داروی خود به پزشک مراجعه کرده است. کدام یک از موارد زیر در این فهرست مشاهده نمی‌شود؟

الف) یبوست

ب) عدم تمایل به فعالیت جنسی

ج) ترشح بیش از حد بزاق

د) افت فشار خون وضعیتی

۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با عوارض جانبی داروهای آنتی‌سایکوتیک صحیح است؟

الف) دیستونی حاد به طور شایعی با اولانزاپین دیده می‌شود.

ب) اگر بیمار تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک به بی‌قراری شدید دچار شود، افزایش دوز دارو معمولاً آن را برطرف می‌کند.

ج) تاری دید و احتباس ادرار از عوارض شایع هالوپریدول است.

د) رسوب رنگدانه در شبکه، یک عارضه وابسته به دوز تیوریدازین است.

ه) اگر بیمار در اثر مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک به حرکات کره آنتوئید دیررس دچار شود، می‌توان از آتروپین برای برطرف کردن آن استفاده کرد.

۴. هالوپریدول در کدام یک از اختلالات زیر، مفید نیست؟

الف) شیدایی حاد

ب) سندرم گالاکتوره - آمنوره

ج) مسمومیت با فن‌سیکلیدین

1- dysmorphogenesis

2- Ebstein ' s malformation

(د) اختلالات اسکیزوافکتیو

(ه) سندرم توره

۵. کدام یک از جملات زیر در رابطه با اثر لیتیم در درمان

اختلال خلقی دوقطبی صحیح است؟

الف) مصرف بیش از حد کلرید سدیم، سمیت لیتیم را افزایش می‌دهد.

ب) لیتیم مرحلهٔ شیدایی اختلال دوقطبی را در عرض ۱۲ ساعت برطرف می‌کند.

ج) در افراد تحت درمان با تیازیدها، کاهش دوز لیتیم ممکن است لازم باشد.

د) از آنجایی که لیتیم از سد جفتی عبور نمی‌کند در بارداری ایمن است.

ه) سرعت حذف لیتیم معادل سرعت حذف کراتینین است.

۶. یک مرد ۳۰ ساله به دلیل یک مشکل روانی، تحت

درمان دارویی است. او از نظر احساسی به "بی تفاوتی" دچار شده و گاه از سردرگمی شکایت دارد. بیمار به اضافه وزن و کاهش میل جنسی دچار شده است. با تکان دادن دستانش متوجه لرزش خفیف می‌شوید. بیمار به شما می‌گوید که از آغاز درمان، همواره تشنه است و به تکرر ادرار دچار شده است. به احتمال قوی بیمار کدام دارو را مصرف می‌کند؟

الف) کاربامازپین

ب) کلوزاپین

ج) لیتیم

د) ریسپریدون

ه) اسید والپروئیک

۷. یک مرد جوان مبتلا به اسکیزوفرنی، مدت کوتاهی بعد از آغاز درمان با هالوپریدول، به گرفتگی شدید عضلات گردن^۱ دچار شده است. بهترین اقدام در رابطه با این بیمار کدام است؟

الف) افزودن ریسپریدون به رژیم دارویی

ب) قطع مصرف هالوپریدول و زیر نظر گرفتن بیمار

ج) تجویز دیفن‌هیدرامین خوراکی

د) تزریق بنزتروپین

ه) تغییر داروی مصرفی به فلوئنازین

۸. کدام یک از داروهای زیر برای بیمار حاملهٔ مبتلا به

اختلال دوقطبی، مؤثر و بی‌خطر است؟

الف) کاربامازپین

ب) فلوئنازین

ج) لیتیم

د) کوتیپین

ه) اسید والپروئیک

۹. در مقایسهٔ ویژگی‌های تیوریدازین با سایر داروهای

آنتی سایکوتیک قدیمی، کدام یک از جملات زیر صحیح است؟

الف) بیش از سایر داروها عوارض خارج هرمی ایجاد می‌کند.

ب) کمتر از سایر داروها احتیاس ادراری ایجاد می‌کند.

ج) در بیماران دارای سابقهٔ آریتمی قلبی، ایمن‌ترین دارو است.

د) بیشتر از سایر داروها اختلال دید ایجاد می‌کند.

ه) ایمن‌ترین داروی آنتی سایکوتیک از نظر مصرف دوز بالای دارو است.

۱۰. کدام دارو تمایل زیادی به گیرنده‌های 5-HT₂ در مغز

دارد، علائم خارج هرمی یا عوارض خونی ایجاد نمی‌کند و باعث افزایش خطر طولانی شدن قابل توجه QT می‌شود؟

الف) کلوزاپین

ب) هالوپریدول

ج) اولانزاپین

د) والپروئیک اسید

ه) زیپراسیدون

حفظ مهارت: مکانیسم‌های گیرنده

(فصل‌های ۲، ۶، و ۲۱ را ببینید)

داروهای آنتی سایکوتیک، با شدت‌های مختلف، به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های استیل‌کولین، «دیامین»، نوراپی نفرین و سروتونین عمل می‌کنند. کدام پیام‌رسان ثانویه در مورد هر یک از گیرنده‌های زیر رهیل است که توسط داروهای آنتی سایکوتیک مسدود می‌گردد؟

۱. D₂

۲. M₃

۳. α₁

۴. 5-HT_{2A}

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

پاسخ‌ها

۱. گرچه اکثر داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی‌تر گیرنده‌های D_2 را مسدود می‌کنند ولی این اثر لازمه تأثیر آنتی‌سایکوتیک نمی‌باشد. آریپیپرازول، کلوزاپین، و اکثر داروهای نسل دوم جدیدتر تمایل بسیار کمی برای اتصال به چنین گیرنده‌هایی دارند در عوض تمایل آن‌ها برای اتصال به گیرنده‌های $5-HT_2$ بالاست. گزارشی مبنی بر تغییر سطح سروتونین در مغز مبتلایان به اسکیزوفرنی وجود ندارد. تأثیر فن‌سیکلیدین بر مغز بسیار شبیه به یک دوره اسکیزوفرنی حاد است، ولی این ماده بر گیرنده‌های دوپامین مغز اثر ندارد. مهار گیرنده‌های دوپامین موجب اختلال عملکرد خارج هرمی می‌شود. پاسخ گزینه "ج" است.
۲. خواب‌آلودگی با مصرف فنوتیازین‌ها نظیر تری‌فلوپرازین مشاهده می‌شود؛ هم‌چنین فنوتیازین‌ها آنتاگونیست‌های گیرنده‌های موسکاربینی و آلفا آدرنژیک هستند. افت فشارخون وضعیتی، تاری دید، یبوست و خشکی دهان، از عوارض اتونوم شایع هستند. کاهش میل جنسی در مردان ممکن است ناشی از افزایش پرولاکتین یا افزایش تبدیل محیطی آندروژن‌ها به استروژن‌ها باشد. پاسخ گزینه "ج" است.
۳. اولانزاپین اثر مسدودکنندگی اندکی روی گیرنده‌های دوپامین دارد و نامحتمل است که باعث دیستونی حاد شود. مسدودکننده‌های موسکاربینی مثل آتروپین دیس‌کینزی تأخیری را تشدید می‌کنند. برای رفع آکاتیزی (بی‌قراری غیرقابل کنترل) باید دوز داروهای آنتی‌سایکوتیک را کاهش داد. پیگماتاسیون شبکه‌ای با مصرف تیوریدازین ایجاد می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.
۴. علاوه بر کاربرد هالوپریدول در اسکیزوفرنی و شیدایی حاد از آن برای درمان مسمومیت با فن‌سیکلیدین (PCP) و سندرم توره نیز استفاده شده است. هیپرپرولاکتینمی و سندرم آمنوره-گالاکتوره از عوارض جانبی درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک هستند. این اثر به ویژه در صورت مصرف داروهایی مثل هالوپریدول که آنتاگونیست گیرنده دوپامینی مسیر توبرواینفندیبولار هستند، رخ می‌دهد. پاسخ گزینه "ب" است.
۵. شروع اثرات بالینی لیتیم آهسته است و قبل از ۲-۱ هفته

درمان روزانه ظاهر نخواهد شد. سطوح بالای سدیم ادرار بازجذب توبولی لیتیم را مهار می‌کند و بدین ترتیب سطوح پلاسمایی آن را کاهش می‌دهد. پاکسازی لیتیم به دنبال مصرف مدرهای توبول دیستال (از جمله تیازیدها) کاهش می‌یابد چرا که دفع سدیم، واکنشی را در توبول پروگزیمال فعال می‌کند که سبب بازجذب بیشتر لیتیم و سدیم می‌شود. هر دارویی که از سد خونی مغز بگذرد می‌تواند از جفت نیز عبور کند. خطر ایجاد ناهنجاری در جنین اندک است اما ممکن است باعث نمره آپگار پایین در نوزاد شود. پاسخ گزینه "ج" می‌باشد.

۶. سردرگمی، تغییرات خلق، کاهش میل جنسی و افزایش وزن ممکن است به مصرف دارو مربوط نباشد. از سوی دیگر، داروهای روانپزشکی، اغلب عامل بروز چنین علائمی هستند. لرزش و علائم دیابت بی‌مزه نفروژنیک از عوارض شاخص لیتیم می‌باشد که ممکن است در سطح خونی دارو در محدوده درمانی روی دهد. پاسخ گزینه "ج" است.

۷. دیستونی حاد معمولاً درد بسیار شدیدی دارد و باید با تزریق فوری یک داروی آنتی‌موسکاربینی مانند بنزتروپین درمان شود. افزودن ریس‌پریدون نمی‌تواند مفید باشد و فلوفنازین (همانند هالوپریدول) می‌تواند دیستونی حاد ایجاد کند. تجویز خوراکی دیفن‌هیدرامین ممکن است مفید باشد، ولی بلع دشوار بوده و اثر آن با فاصله بیشتری ظاهر خواهد شد. پاسخ گزینه "د" است.

۸. کاربامازپین و اسید والپروئیک در اختلال دوقطبی مؤثر هستند اما به علت اثر بر رشد و نمو جنین، در دوران بارداری ممنوع می‌باشند. اگرچه قابلیت ایجاد بدشکلی اندامها به دنبال مصرف لیتیم اندک است، اما برخورد محتاطانه‌تر آن است که در چنین مواردی از اولانزاپین یا کوئتاپین استفاده شود. فلوفنازین هیچ اثر اثبات‌شده‌ای بر اختلال دوقطبی ندارد. پاسخ گزینه "د" است.

۹. بروز عوارض شبه‌آتروپین در پی مصرف تیوریدازین شایع‌تر از سایر فنوتیازین‌ها است، ولی احتمال عوارض خارج هرمی کمتر است. این دارو تأثیر شبه‌کینیدین بر قلب دارد و در موارد مسمومیت ممکن است آریتمی و بلوک قلبی ایجاد کند که می‌تواند کشنده باشد. دوز بالای تیوریدازین می‌تواند رسوبات شبکه‌ای ایجاد کند که در

خطر افزایش مدت QT مواجهه است. پاسخ گزینه ه' است.

موارد پیشرفته، شبیه به رتینیت پیگمنتوزا است. بیمار ممکن است از دید قهوه‌ای رنگ شکایت کند. پاسخ گزینه د' است.

۱۰. بسیاری داروهای آنتی سایکوتیک جدید، بیش از گیرنده‌های دوپامین، به گیرنده‌های $5-HT_2$ تمایل دارند. با این حال، از آنجایی که کلوزاپین عوارض خونی دارد، انتخاب ما اولانزاپین یا زیراسیدون خواهد بود که هر دو دارو، گیرنده‌های $5-HT$ را مهار می‌کنند. از میان داروهای آنتی سایکوتیک جدید، زیراسیدون با بیشترین

پاسخ حفظ مهارت: مکانیسم‌های گیرنده

(فصل‌های ۲، ۶، و ۲۱ را ببینید)

۱. D_2 ، مزروج با G_i کاهش $cAMP$
۲. M_3 ، مزروج با G_q ، افزایش IP_3 و DAG
۳. α_1 ، مزروج با G_q ، افزایش IP_3 و DAG
۴. $5-HT_{2A}$ ، مزروج با G_q ، افزایش IP_3 و DAG

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- فرضیه دوپامین در رابطه با اسکیزوفرنی را توضیح دهید.
- چهار گیرنده را که توسط داروهای آنتی سایکوتیک مسدود می‌شوند و داروهایی که هر یک را بلوک می‌کنند، نام ببرید.
- عوارض اثبات‌شده داروهای زیر را برشمارید: کلرپرومازین، کلوزاپین، هالوپریدول، تیوریدازین، زیراسیدون.
- دیس‌کینزی تأخیری و سندرم نورولپتیک بدخیم را شرح دهید.
- فارماکوکینتیک لیتیم، عوارض جانبی و مسمومیت با آن را شرح دهید.
- داروهای "جایگزین" برای درمان اختلال دوقطبی را برشمارید.

جدول خلاصه داروها: داروهای آنتی سایکوتیک و لیتیم

اثرات	سازوکار	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و سمیت	تأثیرات
فنتیازین‌ها				
کلرپرومازین	انسداد گیرنده‌های $D_2 <<$ انسداد	انسداد گیرنده‌های α و H_1 ؛ خواب‌آلودگی، کاهش آستانه تشنج	اشکال خوراکی و مسدودکنندگی گیرنده‌های α و M؛ اختلالات خارج هرمی، دیس‌کینزی تأخیری، هیپرپرولاکتینمی	بسط اثرات
فلوفنازین	گیرنده‌های $5-HT_2$	اسکیزوفرنی؛ اختلال دوقطبی (مرحله شیدایی)، ضد استتفراغ، آرام‌بخشی قبل از جراحی	تـزریقـی، متابولیسم کبدی، نیمه عمر طولانی	
تیوریدازین				
تیوگزانتن				
تیوتیکسن				
بوتیروفنون‌ها				
هالوپریدول	انسداد گیرنده‌های $D_2 <<$ انسداد گیرنده‌های $5-HT_2$	مقداری انسداد گیرنده‌های α ؛ انسداد گیرنده‌های M و خواب‌آلودگی کمتر از فنتیازین‌ها	اشکال خوراکی و تـزریقـی؛ متابولیسم کبدی	اختلال عملکرد خارج هرمی (قابل توجه)
آتپیک‌ها				
آریپرازول	انسداد گیرنده‌های $5-HT_2 <<$	مقداری انسداد گیرنده‌های α (کلوزاپین، ریسپریدون، زیراسیدون) و انسداد گیرنده‌های M (کلوزاپین، اولانزاپین)، انسداد متغیر گیرنده‌های H_1	اشکال خوراکی و تـزریقـی؛ متابولیسم کبدی	آگرانولوسیتوز (کلوزاپین)؛ دیسابت و افزایش وزن (کلوزاپین، اولانزاپین)، هیپرپرولاکتینمی (ریسپریدون)؛ طولانی شدن QT (زیراسیدون)
کلوزاپین		مثبت و منفی؛ اختلال دوقطبی (اولانزاپین، ریسپریدون)، افسردگی مازور (آریپرازول)، برآشفگی در آلزایمر و پارکینسون		
اولانزاپین	انسداد گیرنده‌های D_2			
کوتیپاین				
ریسپریدون				
زیراسیدون				

جدول خلاصه داروها: داروهای آنتی سایکوتیک و لیتیم (ادامه)

زیرگروه	سازوکار	نشان	کاربرد اصلی	لاما کوگنیک و داروهای اختلال	سمیت
لیتیم	نامشخص، پیام‌دهی IP ₃ و DAG را سرکوب می‌کند	هیچگونه تأثیر اختصاصی روی گیرنده‌های ANS یا گیرنده‌های اختصاصی در CNS ندارد؛ ایجاد خواب‌آلودگی نمی‌کند	اختلال خلقی دوقطبی؛ از نوسانات خلقی جلوگیری می‌کند (پیشگیری)	حذف کلیوی، نیمه عمر ۲۰ ساعت؛ پنجره درمانی باریک - نیاز به پایش سطح خونی دارو وجود دارد؛ پاکسازی دارو در اثر مصرف تیازیدها و NSAID ها کاهش می‌یابد	لرزش، ادم، هیپوتریوئیدی، اختلال عملکرد کلیوی؛ در بارداری جزو گروه D محسوب می‌شود

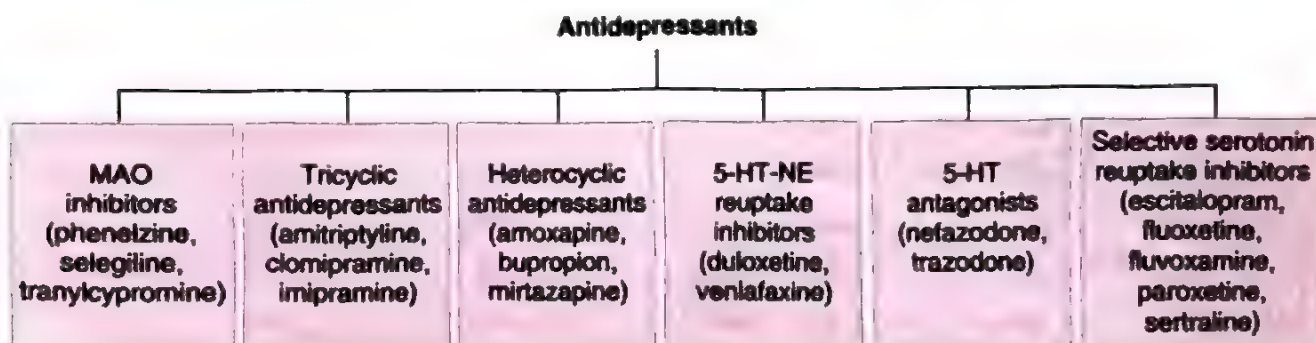
داروهای جایگزین برای اختلال خلقی دوقطبی

کاربامازپین	مکانیسم نامشخص؛ اختلال دوقطبی؛ برای مکانیسم ضد تشنج به فصل ۲۴ مراجعه کنید	آتاکسی و دوپتینی (کاربامازپین)؛ تهوع، سرگیجه، و سردرد (لاموتریزین)؛ اختلال گوارشی، افزایش وزن، ریزش مو (اسید والپروئیک)	در مرحله حاد اختلال دوقطبی بین اسید والپروئیک و لیتیم به عنوان انتخاب درمانی اول رقابت وجود دارد؛ سایر داروها نیز برای درمان مرحله حاد و پیشگیری در مرحله افسردگی به کار می‌روند	کاربامازپین متابولیت فعال ایجاد می‌کند (مرحله I)؛ لاموتریزین و اسید والپروئیک به اشکال کتوزوگه تبدیل می‌شوند (مرحله III)	سمیت خونی و افتای متابولیسم دارو (کاربامازپین)؛ یثورات پوستی (لاموتریزین)؛ اختلال عملکرد کلیه، اضافه وزن، مهار متابولیسم دارو (اسید والپروئیک)
-------------	---	---	--	--	--

ANS سیستم اعصاب خودمختار؛ DAG دی‌آسیل گلیسرول؛ HT₂-S سروتونین نوع ۲؛ IP₃ اینوزیتول تری فسفات؛ NSAID ها، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی.

داروهای ضد افسردگی

اختلال افسردگی اساسی یا افسردگی درون‌زاد به افسردگی خلق گفته می‌شود که هیچ علت واضح پزشکی یا وابسته به وضعیت ندارد. این اختلال با ناتوانی در کنار آمدن باوقایع معمول یا لذت بردن خود را نشان می‌دهد. داروهای مورد استفاده در اختلال افسردگی اساسی ساختارهای شیمیایی گوناگونی دارند؛ بسیاری از آنها عملکرد نوراپی‌نفرین یا سروتونین یا هر دو را در CNS افزایش می‌دهند.



فرضیهٔ آمین در رابطه با خلق

ضدافسردگی در عرض چند ساعت، تغییراتی در فعالیت آمین‌های مغز ایجاد کنند، ولی چند هفته طول می‌کشد تا اثرات بالینی آنها ظاهر گردد؛ (۳) اکثر داروی ضدافسردگی در نهایت، تعداد گیرنده‌های آمین را کاهش^۱ می‌دهند؛ و (۴) حداقل یکی از داروهای ضدافسردگی (بوپروپیون) تأثیر چندانی بر نوراپی‌نفرین یا سروتونین مغز ندارد. (۵) BDNF^۲ در مغز افراد افسرده کاهش یافته است.

طبقه‌بندی داروها و فارماکوکینتیک

الف) ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای

این داروها (مانند ایمی‌پرامین، آمی‌تریپتیلین) از نظر

فرضیهٔ آمین در رابطه با خلق معتقد است که آمین‌های مغزی، بویژه نوراپی‌نفرین (NE) و سروتونین (5-HT)، میانجی‌های عصبی هستند که در مسیرهای مرتبط با بروز خلق نقش دارند. براساس این فرضیه، کاهش فعالیت چنین آمین‌هایی، به افسردگی می‌انجامد و افزایش فعالیت آنها، خلق را بالا می‌برد. فرضیهٔ آمین براساس مطالعاتی است که نشان می‌دهند بسیاری از داروها با افزایش عملکرد ناقل‌های عصبی 5-HT و NE در CNS، علایم اختلال افسردگی اساسی را بهبود می‌دهند. برخی شواهد به ضرر این فرضیه است، از جمله (۱) مطالعات پس از مرگ، هیچ کاهش مشخصی در سطح NE یا 5-HT در مغز بیماران مبتلا به افسردگی نشان نمی‌دهند؛ (۲) گرچه ممکن است داروهای

1- down regulation

2- Brain - derived neurotrophic factor

واژه‌های کلیدی

فرضیه آمین در رابطه با خلق	بر اساس این فرضیه، علت افسردگی اساسی (ماژور)، کمبود عملکرد نوراپی نفرین یا سروتونین در سیناپس‌های CNS است.
مهارکننده‌های MAO (MAOIs)	داروهایی که منوآمین اکسیدازها را مهار می‌کنند (MAO-A) نوراپی نفرین و سروتونین را متابولیزه می‌کند؛ MAO-B دوپامین را متابولیزه می‌کند).
ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای	گروهی از داروها با ساختمان مشابه که بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین را مسدود می‌کنند.
مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)	گروهی از داروها که ناقل سروتونین را به شکل انتخابی مهار می‌کنند و فقط اثرات کمی روی سایر عصب-رسانه‌ها دارند.
مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی نفرین (SNRI)	داروهای هتروسیکلیک که ناقل‌های NE و 5-HT را مسدود می‌کنند اما فاقد اثر مسدودکنندگی α_1 آنتی‌کولینرژیک و آنتی‌هیستامینی ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای هستند.
آنتاگونیست گیرنده 5-HT ₂	داروهایی با ساختمان مشابه که این زیرگروه از گیرنده‌های سروتونین را مسدود می‌کنند و فقط اثرات جزئی روی ناقل‌های عصبی آمینی دارند.
هتروسیکلیک‌ها	اصطلاحی که برای داروهای ضد افسردگی با ساختمان شیمیایی متفاوت اطلاق می‌شود؛ ویژگی‌های این داروها به طور دقیق با هیچیک از تعاریف ذکر شده در فوق همخوانی ندارد.

طولانی ندارند.

(پ) هتروسیکلیک‌ها^۴

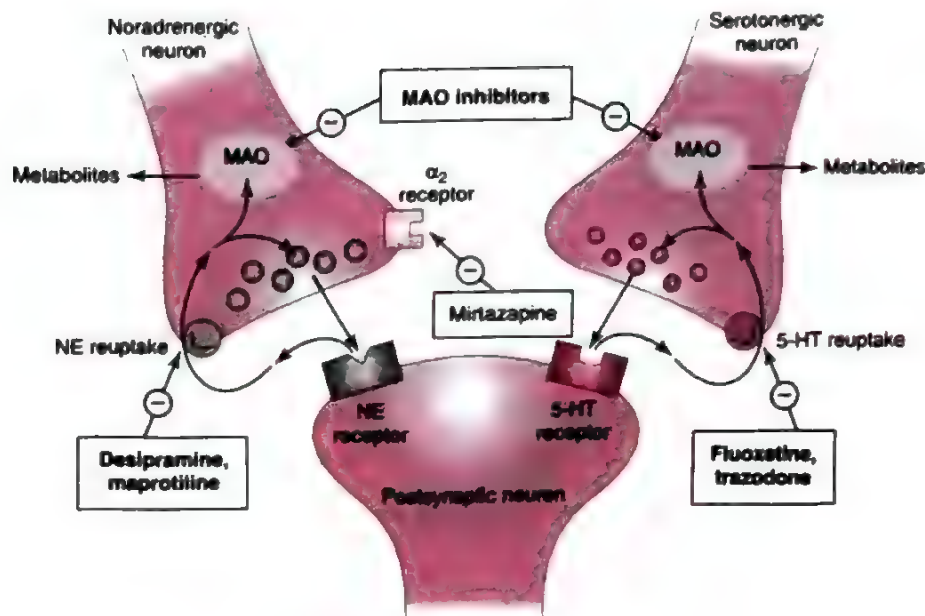
ساختمان این داروها متفاوت است و عبارتند از: مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی نفرین^۵ (SNRI)، دولوکستین^۶، ونلافاکسین^۷، (levomilnacipran)، آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₂ (نفازودون^۸، ترازودون^۹) و داروهای هتروسیکلیک متفرقه^{۱۰} دیگر از جمله آموکسپاین^{۱۱}، ماپروتیلین^{۱۲}، و میرتازاپین^{۱۳}. فارماکوکینتیک اکثر این داروها مشابه داروهای سه حلقه‌ای است. نفازودون و ترازودون مستثنی هستند؛ نیمه‌عمر آنها کوتاه است و لذا باید دو یا سه بار در روز تجویز شوند.

ساختمانی مرتبط با فنوتیازین‌های ضد سایکوز هستند و برخی خواص فارماکولوژیک آنها مشترک است. داروهای سه حلقه‌ای از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شوند، ولی ممکن است تحت متابولیسم عبور اول قرار گیرند. حجم توزیع آنها بسیار زیاد است و به آسانی با دیالیز خارج نمی‌شوند. متابولیسم وسیع کبدی برای حذف آنها لازم است؛ نیمه‌عمر پلاسمایی این داروها ۸ تا ۳۶ ساعت است و لذا می‌توان آنها را یک بار در روز تجویز کرد. آمی‌تریپتیلین و ای‌می‌پرامین متابولیت‌های فعال دارند (که به ترتیب، نورتریپتیلین و دزیپرامین هستند).

(ب) مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین^۱ (SSRI)

فلوکستین سردسته داروهای این گروه است که بازجذب سروتونین را بصورت انتخابی مهار می‌کند. تمام این داروها به متابولیسم کبدی نیاز دارند و نیمه‌عمر آنها ۱۸ تا ۲۴ ساعت است. با این حال، فلوکستین یک متابولیت فعال دارد که نیمه‌عمر آن چند روز است (بر این اساس دارویی تهیه شده که یک بار در هفته قابل تجویز است). سایر اعضای این گروه (مانند سیتالوپرام، اسیتالوپرام^۲، فلووکسامین^۳، پاروکستین، و سرتالین)، متابولیت فعال با مدت اثر

- 1- selective serotonin reuptake inhibitor
- 2- escitalopram
- 3- fluvoxamine
- 4- heterocyclic
- 5- selective serotonin - norepinephrine reuptake inhibitor
- 6- duloxetine
- 7- venlafaxine
- 8- nefazodone
- 9- trazodone
- 10- amoxapine
- 11- maprotiline
- 12- mirtazapine



شکل ۱-۳۰. محل‌های اثر احتمالی داروهای ضدافسردگی. مهار بازجذب نورونی نوراپی‌نفرین (NE) و سروتونین (5-HT)، فعالیت این ناقل‌ها را در سیناپس افزایش می‌دهد. مهار متوآمین اکسیداز، ذخایر پیش‌سیناپسی NE و 5-HT را افزایش می‌دهد که به افزایش اثر ناقل‌ها می‌انجامد. مهار گیرنده پیش‌سیناپسی α_2 ، از مهار پس‌خوراندی آزادسازی NE پیشگیری می‌کند. توجه کنید که اینها اثرات حاد داروهای ضدافسردگی است.

دستگاه عصبی مرکزی، در شکل ۱-۳۰ نشان داده شده است. اکثر قریب به اتفاق این داروها، با چندین مکانیسم، تأثیر نوراپی‌نفرین، سروتونین، یا هر دو را تقویت می‌کنند. با این وجود نفازدون و ترازودون مهارکننده‌های ضعیف انتقال دهنده‌های NE و 5-HT هستند و به نظر می‌رسد مکانیسم اصلی اثر آن‌ها آنتاگونیسم گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ باشد. مصرف درازمدت ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و مهارکننده‌های MAO (نه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین)، به تنظیم کاهشی^۳ گیرنده‌های بتا می‌انجامد.

ت) مهارکننده‌های MAO

این داروها (مانند فنلزین^۱، ترانیل سیپرومین^۲) از نظر ساختمانی مشابه آمفتامین‌ها هستند و از راه خوراکی فعالند. داروهای استاندارد قدیمی هر دو نوع آنزیم MAO را مهار می‌کنند: MAO-A (که نوراپی‌نفرین، سروتونین و تیرامین را متابولیزه می‌کند) و MAO-B (که دوپامین را متابولیزه می‌کند). تأثیر ترانیل سیپرومین سریع‌تر از سایر مهارکننده‌های MAO است، ولی نیمه‌عمر آن کوتاه‌تر از سایر داروهای این گروه می‌باشد (یک هفته در مقایسه با ۲ تا ۳ هفته). علی‌رغم این نیمه‌عمرهای طولانی، مهارکننده‌های MAO را باید هر روز مصرف کرد. مهارکننده‌های MAO آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم داروها را مهار می‌کنند و تداخلات دارویی ایجاد می‌کنند. سلزیلین مهارکننده انتخابی MAO نوع B است که اخیراً برای درمان افسردگی تأیید شده است.

الف) ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAها)

تأثیر حاد داروهای سه‌حلقه‌ای، مهار مکانیسم‌های بازجذب (ناقل‌ها) است که در خاتمه دادن به تأثیر نوراپی‌نفرین و سروتونین در سیناپس‌های مغزی نقش دارند. در نتیجه، تأثیر این میانجی‌های عصبی بر گیرنده‌های پس‌سیناپسی افزایش می‌یابد.

مکانیسم‌های اثر داروهای ضدافسردگی

محل‌های اثر بالقوه داروهای ضدافسردگی در سیناپس‌های

1- phenelzine

2- tranylcypromine

3- down-regulation

ج) مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز

این داروها با افزایش سطوح آمینی مغز از طریق مهار متابولیسم آنها در پایانه‌های عصبی، ذخایر و زیگولی نوراپی نفرین و سروتونین را افزایش می‌دهند. در نتیجه، وقتی نورون‌ها و زیگولهای خود را تخلیه می‌کنند، مقادیر بیشتری از آمین‌ها آزاد می‌شود و تأثیر آنها افزایش می‌یابد.

اثرات فارماکولوژیک

الف) مهار بازجذب آمین

داروهایی مانند ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، ماپروتیلین و ونلافاکسین که انتقال دهنده‌های نوراپی نفرین در CNS را مهار می‌کنند، همین تأثیر را در پایانه‌های عصبی اتونوم نشان می‌دهند. به همین ترتیب، مهارکننده‌های MAO میزان نوراپی نفرین را در پایانه‌های عصبی سمپاتیک افزایش می‌دهند. این امر می‌تواند در هر دو مورد، فعالیت سمپاتیکی محیطی را افزایش دهد. با این حال، مصرف درازمدت مهارکننده‌های MAO می‌تواند فشارخون را کاهش دهد.

ب) آرامبخشی

این یکی از اثرات شایع داروهای سه حلقه‌ای و برخی داروهای هتروسیکلیک به ویژه میرتازاپین و آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₂ یعنی نفازودون و ترازودون است (جدول ۱-۳۰). ترازودون اغلب برای همین منظور و به عنوان خواب‌آور تجویز می‌شود. مهارکننده‌های MAO، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، و بوپروپیون، در اغلب موارد، تحریک کننده CNS هستند.

پ) مهار گیرنده‌های موسکاربینی

تمام ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (بوپروپیون، آمی‌تریپتیلین و دوکسپین) گیرنده‌های موسکاربینی را مهار می‌کنند (جدول ۱-۳۰). اثرات سوء شبه آتروپین با نفازودون، آموکسپین و ماپروتیلین نیز رخ می‌دهند. اثرات شبه آتروپین با سایر داروهای هتروسیکلیک، SSRI، و بوپروپیون ناچیز است.

ب) مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI ها)

تأثیر حاد این داروها، مهار بسیار اختصاصی ناقل سروتونین می‌باشد. SSRI ها به شکل آلوستریک با اتصال به جایگاهی غیر از محل اتصال سروتونین، انتقال دهنده این مولکول را مهار می‌کنند. این داروها اثر مهارکنندگی حداقل روی انتقال دهنده NE، یا اثرات مسدودکنندگی روی گیرنده‌های آدرنرژیک و کولینرژیک دارند.

پ) مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی نفرین (SNRI ها)

این داروها هم به انتقال دهنده‌های سروتونین و هم به انتقال دهنده‌های NE متصل شده و احتمالاً اثر هر دو عصب - رسانه را تقویت می‌کنند. ونلافاکسین کمتر از دیسوناکسین^۱ یا دولوکستین به انتقال دهنده‌های NE میل اتصال دارد. تفاوت مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی نفرین (SNRI ها) با ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، فقدان اثرات مسدودکنندگی قابل توجه گیرنده‌های هیستامینی H₁، گیرنده‌های موسکاربینی و گیرنده‌های آدرنرژیک α است.

ت) آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین 5-HT₂ به نظر می‌رسد عمده اثرات ضد افسردگی نفازودون و ترازودون ناشی از انسداد گیرنده 5-HT_{2A} باشد؛ این گیرنده با پروتئین G مزدوج بوده و در چندین ناحیه CNS از جمله نئوکورتکس واقع شده است. آنتاگونیسم این گیرنده با اثرات ضد التهابی و ضد افسردگی این داروها معادل دانسته شده است.

ث) سایر ضد افسردگی‌های هتروسیکلیک

میرتازاپین با آنتاگونیسم گیرنده‌های پیش‌سیناپسی α₂ آدرنرژیک که در مهار پس‌خوراندی دخیل هستند رهاسازی آمین‌ها از پایانه‌های عصبی را افزایش می‌دهد و از این نظر منحصر به فرد می‌باشد. این دارو آنتاگونیست گیرنده‌های 5-HT₂ نیز می‌باشد. مکانیسم اثر ضد افسردگی بوپروپیون ناشناخته است (این دارو هیچ اثری روی گیرنده‌های 5-HT₂، NE، یا گیرنده‌های آمینی ندارد).

جدول ۱-۳۰. ویژگی‌های فارماکودینامیک ضدافسردگی‌های منتخب.

Drug	Sedation	Muscarinic Receptor Block	NE Reuptake Block	5-HT Reuptake Block
Tricyclics				
Amitriptyline ^a	+++	+++	+	++
Desipramine	+	+	+++	+
Doxepin ^a	+	++	+++	+
Imipramine	++	++	+	++
Nortriptyline	++	+	++	+
SSRIs				
Citalopram, etc	0	0	0	+++
Heterocyclics—SNRIs				
Duloxetine	0	0	++	+++
Venlafaxine	0	0	+	+++
Heterocyclics—5-HT₂ antagonists				
Nefazodone	++	+	0/+	+
Trazodone	++	0	0	+
Heterocyclics—other				
Amoxapine	++	++	++	+
Bupropion	0	0	0	0
Maprotiline	+	+	++	0
Mirtazapine ^b	++	++	+	0

SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

^aSignificant α_1 antagonism.^bSignificant H₁ and α_2 antagonism.

0/+, minimal activity; +, mild activity; ++, moderate activity; +++, high activity.

کاربردهای بالینی

الف) افسردگی ماژور

این بیماری مهم‌ترین مورد لزوم مصرف داروهای ضدافسردگی است. میزان پاسخ افراد مختلف به این داروها متفاوت است. امروزه به دلیل عوارض جانبی قابل تحمل‌تر و خطر کمتر در موارد مسمومیت (ادامه بحث)، عمدتاً از داروهای جدید (مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، SNRI ها، آنتاگونیست‌های 5-HT، و برخی داروهای هتروسیکلیک) استفاده می‌شود. با این حال، هیچ یک از داروهای ضدافسردگی جدید، از داروهای سه‌حلقه‌ای مؤثرتر نبوده‌اند. به عنوان داروهای جایگزین، در بیماران مبتلا به مشکلات روانی - حرکتی، اختلالات خواب، اشتها کم، و کاهش وزن، هم‌چنان داروهای سه‌حلقه‌ای بیشترین فایده را دارند. در بیماران مبتلا به اضطراب شدید، فوبیا و

ت) اثرات قلبی - عروقی

این اثرات غالباً در پی مصرف داروهای سه‌حلقه‌ای ایجاد می‌شوند و عبارتند از افت فشارخون (در اثر انسداد گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک) و سرکوب هدایت قلبی (که می‌تواند آریتمی ایجاد کند). با مصرف بیش از اندازه ونلافاکسین نیز سمیت قلبی گزارش شده است.

ث) تشنج

مسمومیت با داروهای سه‌حلقه‌ای و مهارکننده‌های MAO ممکن است باعث تشنج شود، زیرا این داروها آستانه تشنج را پایین می‌آورند. هم‌چنین تشنج در پی مسمومیت با ماپروتیلین و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین گزارش شده است.

(۵) لرزش و گزگز؛ و (۶) افزایش وزن. مسمومیت با داروهای سه حلقه‌ای بسیار خطرناک است و مصرف یکباره دارویی که برای ۲ هفته تجویز شده می‌تواند مرگبار باشد. تظاهرات آن عبارتند از: (۱) برآشفگی، دلیریوم، تحریک پذیری عصبی - عضلانی، تشنج و کما؛ (۲) تضعیف تنفسی و کلاپس گردش خون؛ (۳) افزایش درجه حرارت بدن؛ و (۴) اختلالات هدایتی قلب و آریتمی‌های شدید. به طور خلاصه، کما، تشنج و سمیت قلبی بارز هستند ("3Cs").

تداخلات دارویی با سه حلقه‌ای‌ها عبارتند از: تشدید تضعیف CNS با سایر داروهای تضعیف‌کننده مرکزی، از جمله اتانول، باریتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها و اوبیوئیدها (جدول ۲-۳۰). همچنین داروهای سه حلقه‌ای، با مهار انتقال گوانتیدین به پایانه‌های سمپاتیک، تأثیر این دارو را در کاهش فشارخون خنثی می‌کنند. همین تداخل (با شیوع کمتر) در پی مصرف سه حلقه‌ای‌ها با کلونیدین و متیل نوراپی نفرین (متابولیت فعال متیل‌دوپا) دیده می‌شود.

ب) سمیت مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین

فلوکستین و سایر داروهای این گروه ممکن است تهوع، سردرد، اضطراب، عصبی شدن بیمار، بی‌خوابی و اختلالات جنسی ایجاد کنند. برای اجتناب از حالت عصبی در بیمار، می‌توان درمان را با دوز کم آغاز کرد یا از بنزودیازپین‌ها کمک گرفت. عوارض خارج هرمی در ابتدای درمان عبارتند از: آکاتیزی، دیس‌کینزی و واکنشهای دیسستونیک. تشنج در موارد مسمومیت دیده می‌شود. اثرات قلبی دوز بالای سیتالوپرام شامل طولانی‌شدن QT می‌باشد. یک سندرم ترک برای این داروها توصیف شده که مشتمل است بر تهوع، سرگیجه، اضطراب، لرزش و تپش قلب.

برخی از این داروها ایزوزیم‌های سیتوکروم P450 را مهار می‌کنند، و در نتیجه، فعالیت سایر داروها، از جمله ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و وارفارین افزایش می‌یابد (جدول ۲-۳۰). فلوکستین CYP2D6 و به میزان کمتر ایزوفرم 3A4 این آنزیم را مهار می‌کند؛ فلووکسامین CYP1A2 و پاروکستین CYP2D6 را مهار می‌کنند.

هیپوکندریاز، مهارکننده‌های MAO بیشترین فایده را دارند. سلزیلین مهارکننده MAO نوع B است که در پارکینسونیسم (فصل ۲۸) مورد استفاده قرار می‌گیرد و به صورت چسب‌های پوستی برای درمان افسردگی در دسترس می‌باشد. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین ممکن است اشتها را کاهش دهند؛ اغلب بیماران چاق با مصرف این داروها، وزن از دست می‌دهند (حداقل در طی ۶ تا ۱۲ ماه نخست درمان). نگرانی‌هایی در مورد این که SSRI ها، SNRI ها، و هتروسیکلیک‌های جدیدتر سبب افزایش خطر خودکشی در کودکان و نوجوانان می‌شوند، وجود دارد.

ب) سایر کاربردهای بالینی

داروهای سه حلقه‌ای همچنین در درمان اختلالات دوقطبی، حملات حاد پانیک، اختلالات فوبیک (با آلپرازولام مقایسه کنید؛ فصل ۲۲)، شب‌اداری، اختلال بیش‌فعالی - کمبود توجه، و درد مزمن به کار می‌روند. SNRI ها (مثل دولوکستین، ونلافاکسین) در مبتلایان به درد نوروپاتیک و فیبرومیالژی مؤثر هستند؛ دولوکستین برای درمان درد نوروپاتی دیابتی تأیید شده است. کلومیپرامین و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، در اختلالات وسواسی - جبری مؤثر هستند. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در افراد مبتلا به اختلال اضطرابی منتشر، حملات پانیک، هراس‌های اجتماعی، اختلال استرس پس از حادثه (PTSD)، پرخوری مفرط^۱، و سندرم ملال پیش از قاعدگی^۲ استفاده می‌شوند و ممکن است در درمان وابستگی به الکل مفید باشند. بوپروپیون برای ترک وابستگی به نیکوتین استفاده می‌شود.

عوارض و تداخلات دارویی

الف) داروهای سه حلقه‌ای

اکثر عوارض جانبی ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای را می‌توان با توجه به فارماکودینامیک آنها پیش‌بینی کرد. این عوارض عبارتند از: (۱) خواب‌آلودگی شدید، سستی، خستگی و گاه گیجی؛ (۲) اثرات مقلد سمپاتیک، از جمله تاکیکاردی، برآشفگی، تعریق و بی‌خوابی؛ (۳) اثرات شبه‌آتروپین؛ (۴) افت فشارخون وضعیتی، اختلالات ECG و کاردیومیوپاتی؛

1- bulimia

2- premenstrual dysphoric syndrome

جدول ۲-۳۰. تداخلات دارویی شایع با داروهای ضد افسردگی.

عواقب	همراه با	ضد افسردگی
افزایش سطح خونی داروی دوم	لیتیم، سه حلقه‌ای‌ها، وارفارین	فلوکستین
افزایش سطح خونی داروی دوم	آلپرازولام، تتوفیلین، سه حلقه‌ای‌ها، وارفارین	فلوکسامین
بحران افزایش فشارخون، سندرم سروتونین	مقلدهای سمپاتیک، مواد غذایی حاوی تیرامین، SSRIها	مهارکننده‌های MAO
افزایش سطح خونی داروی دوم	آلپرازولام، تریازولام	نفازودون
افزایش سطح خونی داروی دوم	تتوفیلین، سه حلقه‌ای‌ها، وارفارین	پاروکستین
افزایش اثرات داروی دوم	سه حلقه‌ای‌ها، وارفارین	سرتالین
افزایش سرکوب CNS	اتانول، آرامبخش - خواب‌آورها	سه حلقه‌ای‌ها

MAO، منوآمین اکسیداز؛ SSRI، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین.

آمنوره - گالاکتوره ایجاد کند. عوارض جانبی بوپروپیون عبارتند از: اضطراب، برآشفستگی، سرگیجه، خشکی دهان، تشدید سایکوز، و در دوز بالا، تشنج. تشنج و عوارض قلبی از تظاهرات اصلی مسمومیت با آموکسایین و ماپروتیلین هستند. ونلافاکسین باعث افزایش وابسته به دوز فشارخون می‌شود و اثرات تحریک‌کنندگی CNS همانند SSRIها دارد. علائم شدید ترک حتی با فراموش کردن یک دوز واحد ونلافاکسین می‌تواند عارض شود. نفازودون و ونلافاکسین هر دو مهارکننده‌های ایزوزیم‌های سیتوکروم P450 هستند. نفازودون با اثر مهارش روی CYP3A4 اثرات چند دارو از جمله کاربامازپین، کلوزاپین، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین‌ها)، و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای را تشدید می‌کند. به صورت نادر، نفازودون سبب سمیت کبدی تهدیدکننده حیات می‌شود که نیازمند پیوند کبد است. دولوکستین نیز سبب اختلال عملکرد کبد می‌شود.

ت) سمیت مهارکننده‌های MAO

اثرات سوء مهارکننده‌های منوآمین اکسیدازهای مرسوم عبارتند از: واکنش‌های افزایش فشارخون در پاسخ به مقلدهای سمپاتیک غیرمستقیم، هیپرترمی، و تحریک CNS که به برآشفستگی و تشنج می‌انجامد. اگر بیمار تحت درمان با مهارکننده‌های MAO، غذای غنی از تیرامین (مقلد

فلوکستین از طریق مهار CYP2D6 می‌تواند سطوح پلاسمایی چندین دارو از جمله دکسترومتورفان، پروپرانولول، تاموکسیفن، و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای را افزایش دهد. سیتالوپرام، نسبت به سایر داروهای این گروه، تداخلات دارویی کمتری دارد.

سندرم سروتونین نخستین بار برای تداخل بین فلوکستین و یک مهارکننده MAO توصیف شد (ادامه بحث). مشخصات این سندرم تهدید کننده حیات عبارتند از: سفتی شدید عضلات، میوکلونوس، هیپرترمی، بی‌ثباتی قلبی - عروقی، و تحریک شدید CNS (از جمله تشنج). داروهای که در مظان اتهام هستند عبارتند از: مهارکننده‌های MAO، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، دکسترومتورفان، گل راعی^۱، میپریدین و برخی داروهای غیرقانونی نظیر MDMA (اکستازی^۲). برای درمان این سندرم، از داروهای ضد تشنج، شل‌کننده‌های عضلانی و مهارکننده‌های گیرنده سروتونین (مانند سیپروهپتادین) استفاده شده است.

پ) عوارض داروهای متروسیکلیک، آن‌تاگونیست‌های 5-HT₂ و داروهای SNRI

میرتازاپین باعث افزایش وزن می‌شود و مثل ترازودون خواب‌آور است. برخی عوارض اتونوم در پی مصرف آموکسایین، ماپروتیلین، میرتازاپین و ترازودون مشاهده می‌شود. آموکسایین یک مسدودکننده گیرنده دوپامین نیز می‌باشد و ممکن است آکاتیزی، پارکینسونیسم و سندرم

شما اطمینان حاصل می‌کنید که بیمار تمایل به غلبه بر وابستگی‌اش به دخانیات دارد. اگر شما تصمیم بگیرید که مجدداً دارویی برای افسردگی این بیمار تجویز کنید، کدام دارو را ترجیح می‌دهید؟

(الف) آمی‌تریپتیلین

(ب) بوپروپیون

(ج) فلوکستین

(د) ایمی‌پرامین

(ه) ونلافاکسین

۴. کدام یک از جملات زیر در رابطه با کاربرد بالینی داروهای ضدافسردگی صحیح است؟

(الف) استفاده درازمدت از داروهای SNRI فعالیت آنزیم‌های کبدی متابولیزه‌کننده دارو را افزایش می‌دهد.

(ب) در درمان اختلال افسردگی اساسی، معمولاً سیتالوپرام مؤثرتر از پاروکستین است.

(ج) داروهای سه‌حلقه‌ای در درمان افسردگی به همراه اضطراب، هراس و خودبیمارانگاری (هیپوکوندریاز) بسیار مؤثرند.

(د) افزایش وزن در چند ماه اول مصرف داروهای SSRI رخ می‌دهد.

(ه) به منظور انتخاب یک داروی مناسب در درمان افسردگی، سابقه پاسخ بیمار به یک داروی خاص یک راهنمای ارزشمند است.

۵. بیماری که به دلیل افسردگی مازور تحت درمان بوده، بعد از مصرف ۳۰ برابر دوز روزانه آمی‌تریپتیلین، به اورژانس منتقل شده است. در مسمومیت شدید با ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، کدام یک از اقدامات زیر حداقل فایده را دارد؟
(الف) تجویز بیکربنات و کلرید پتاسیم (برای اصلاح اسیدوز و هیپوکالمی)

(ب) تجویز لیدوکائین (برای کنترل آریتمی قلبی)

(ج) انجام همودیالیز (برای تسریع حذف دارو)

(د) حفظ ریتم قلبی به کمک ضربان‌ساز الکتریکی

(ه) تجویز دیازپام وریدی (برای مهار تشنج)

۶. این دارو که آنتاگونیست گیرنده‌های 5-HT₂ است به طور گسترده برای درمان بی‌خوابی مورد استفاده قرار می‌گیرد؟

(الف) استازولام

(ب) فلورازپام

سمپاتیک غیرمستقیم) مصرف کند، بحران فشارخون بالا ممکن است روی دهد. در غیاب مقلدهای سمپاتیک غیرمستقیم، این داروها می‌توانند فشارخون را کاهش دهند؛ مسمومیت با این داروها ممکن است باعث شوک، هیپرترمی و تشنج شود. تجویز MAOIها همراه با SSRIها منجر به سندرم سروتونین شده است.

سوالات

۱. یک زن ۳۶ ساله با علائم افسردگی مازور مراجعه کرده که نمی‌توان آنها را به بیماری زمینه‌ای، سوگواری یا اعتیاد به مواد نسبت داد. بیمار در حال حاضر هیچ دارویی مصرف نمی‌کند. درمان دارویی با سرتالین شروع می‌شود در مورد اطلاع دادن بیمار باید به او گفته شود که:
(الف) ممکن است ۲ هفته یا بیشتر طول بکشد تا سرتالین مؤثر گردد.

(ب) ترجیحاً بیمار دارو را صبح مصرف نماید.
(ج) کرامپ عضلانی و پرش‌های عضلانی می‌تواند رخ دهد.

(د) در صورتی که بیمار بخواهد از داروهای تجویزی دیگر استفاده کند باید به شما اطلاع بدهد.

(ه) تمام موارد بالا
۲. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مکانیسم اثر داروهای ضدافسردگی صحیح است؟

(الف) بوپروپیون بازجذب نوراپی‌نفرین به پایانه‌های عصبی در CNS را مهار می‌کند.

(ب) درمان درازمدت با داروهای TCA اغلب تعداد گیرنده‌های آدرنرژیک را کاهش می‌دهد.

(ج) کاهش سطح نوراپی‌نفرین و 5-HT در مایع مغزی - نخاعی مشخصه‌ی اکثر بیماران افسرده قبل از دارودرمانی است.

(د) نفازودون گیرنده‌های 5-HT در CNS را فعال می‌کند.
(ه) سلزیلین به طور انتخابی متابولیسم سروتونین را کاهش می‌دهد.

۳. یک مرد ۳۴ ساله تصمیم می‌گیرد مصرف سیتالوپرام را که برای درمان افسردگی‌اش تجویز شده متوقف کند. وقتی پزشک از او در رابطه با علت این اقدام سؤال می‌کند، بیمار می‌گوید که عملکرد جنسی او کاهش یافته است. همچنین

(ج) ترازودون

(د) تریازولام

(ه) زولیدم

۷. یک زن ۷۳ ساله که اخیراً بیوه شده بعد از مرگ شوهرش به مدت چند هفته تحت درمان با یک بنزودیازپین بوده، ولی بیمار از خواب‌آلودگی در طی روز که حتی با دوز کم دارو نیز عارض می‌شود شکایت دارد. او که تنها زندگی می‌کند مشکل طبی عمده‌ای ندارد ولی نسبت به سنش نسبتاً نحیف و ناتوان به نظر می‌رسد و حدت بینایی‌اش کاهش یافته است. از آنجایی که علائم افسردگی بیمار کاهش نیافته، پزشک تصمیم می‌گیرد یک داروهای ضدافسردگی تجویز کند. کدام یک از داروهای زیر در این بیمار مناسب‌تر است؟

(الف) آمی‌تریپتیلین

(ب) سیتالوپرام

(ج) میرتازاپین

(د) فنلزین

(ه) ترازودون

۸. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در کدام یک از اختلالات زیر، نسبت به سه حلقه‌ای‌ها، تأثیر بسیار کمتری دارند؟

(الف) پرخوری عصبی (بولیمیا)

(ب) درد مزمن به دلیل نوروپاتی

(ج) اختلال اضطراب فراگیر

(د) اختلال وسواسی - جبری

(ه) اختلال ملال پیش از خونریزی قاعدگی (PMS)

۹. کدام یک از داروهای زیر در درمان اختلالات وسواسی - جبری مفیدتر است؟

(الف) آمی‌تریپتیلین

(ب) بوپروپیون

(ج) کلومیپرامین

(د) ترازودون

(ه) ونلافاکسین

۱۰. تاموکسیفن برای اینکه در سرطان پستان مؤثر باشد باید توسط CYP2D6 به شکل فعال تبدیل شود. مواردی از درمان ناکافی سرطان پستان هنگامی که این دارو به همراه یکی از داروهای زیر تجویز می‌شده گزارش شده

است. آن دارو کدام است؟

(الف) آمی‌تریپتیلین

(ب) بوپروپیون

(ج) فلوکستین

(د) میرتازاپین

(ه) فنلزین

پاسخ‌ها

۱. همه عبارات در مورد شروع درمان با سرتالین یا سایر SSRI ها در یک بیمار دچار افسردگی صحیح هستند. SSRI ها، اثرات تحریکی بر CNS دارند. این داروها سبب برآشفگی، اضطراب، عصبانیت، و بی‌خوابی می‌شوند (بویژه در ابتدای درمان). به همین سبب شب‌هنگام بهترین زمان مصرف این داروها به حساب نمی‌آید. پاسخ گزینه "ه" است.

۲. مکانیسم اثر بوپروپیون ناشناخته است، ولی این دارو ناقل‌های نوراپی‌نفرین یا سروتونین را مهار نمی‌کند. سطح متابولیت‌های نوراپی‌نفرین و سروتونین در مایع مغزی - نخاعی افراد مبتلا به افسردگی، قبل از درمان، بیش از حد طبیعی نیست. سلزیلین یک مهارکننده انتخابی MAO-B می‌باشد؛ این آنزیم در متابولیسم دوپامین دخیل است (فصل ۲۸). نفازودون آنتاگونیست بسیار انتخابی گیرنده‌های 5-HT₂ می‌باشد. به نظر می‌رسد کاهش تعداد گیرنده‌های آدرنورسپتور (Downregulation) یک شکل شایع در درمان مزمن افسردگی با داروهای سه حلقه‌ای نظیر آمی‌تریپتیلین باشد پاسخ گزینه "ب" است.

۳. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (مانند فلوکستین) و ونلافاکسین (یک SNRI) اختلال عملکرد جنسی در برخی بیماران ایجاد می‌کنند (از جمله کاهش میل جنسی، اختلال در نعوظ، و نرسیدن به ارگاسم). ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای نیز ممکن است کاهش میل جنسی یا اختلال در انزال ایجاد کنند. از میان ضدافسردگی‌ها، بوپروپیون کمترین اثر را بر کارایی جنسی دارد. همچنین بوپروپیون در ترک وابستگی به نیکوتین مفید است که در این بیمار می‌تواند مفید باشد. پاسخ گزینه "ب" است.

مهارکننده‌های MAO، عوارض جانبی اتونوم بسیاری دارند. میرتازاپین و ترازودون بسیار خواب‌آور هستند. سیتالوپرام (یا سایر مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین) اغلب در این بیماران بهترین گزینه هستند. پاسخ گزینه "ب" است.

۸. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در درمان دردهای نوروپاتیک مؤثر نیستند. در موارد دیگر، تأثیر این داروها به همان اندازه (یا بیشتر از) داروهای سه‌حلقه‌ای است. داروهای سه‌حلقه‌ای علاوه بر درمان وضعیت‌های درد مزمن و افسردگی، در درمان شب‌ادراری و اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی نیز کاربرد دارند. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. کلومیپرامین (یک داروی سه‌حلقه‌ای) نسبت به سایر داروهای این گروه، در مهار بازجذب سروتونین، انتخابی‌تر عمل می‌کند. به همین دلیل، این دارو در درمان اختلالات وسواسی - جبری مفید است. امروزه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین به عنوان داروی انتخابی اختلالات وسواسی - جبری به کار می‌روند، زیرا در موارد مسمومیت، کم‌خطرتر از سه‌حلقه‌ای‌ها هستند. پاسخ گزینه "ج" است.

۱۰. فلوکستین مهارکنندهٔ سیتوکروم P450 به ویژه CYP2D6 و به مقدار کمتر CYP3A4 می‌باشد. ممکن است در صورت مصرف همزمان برخی داروها با فلوکستین نیاز به کاهش دوز آنها به وجود آید. اما در مورد تاموکسیفن عملکرد ضد نئوپلاستیک دارو وابسته به تبدیل آن به متابولیت فعال توسط CYP2D6 می‌باشد. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. هیچ کدام از داروهای ضد افسردگی متابولیسم کبدی را بالا نمی‌برند. مهارکننده‌های MAO (و نه سه‌حلقه‌ای‌ها) در افسردگی همراه با اضطراب، هراس، و خودبیمارانگاری^۱ مؤثرند گرچه امروزه به ندرت تجویز می‌شوند. SSRI ها با کاهش وزن حداقل در ۶ ماه اول درمان همراه‌اند. هیچ شواهدی مبنی بر این که هر یک از SSRI ها در درمان افسردگی مازور بر دیگری یا بر داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای برتری داشته باشند، وجود ندارد. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. مسمومیت با ایمی‌پرامین یا هر یک از ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، یک اورژانس پزشکی است. کما، تشنج و مشکلات قلبی، شایع‌ترین علت مرگ و میر هستند. افزایش پهنای کمپلکس QRS در ECG، یکی از ویژگی‌های تشخیصی مهم سمیت قلبی در این بیماران است. برای درمان آریتمی باید از داروهای استفاده کرد که حداقل تأثیر را بر قابلیت هدایت قلبی داشته باشند (مانند لیدوکائین). همدیالیز نمی‌تواند سرعت حذف ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای را افزایش دهد. پاسخ گزینه "ج" است.

۶. تمام داروهای ذکر شده، داروهای خواب‌آور موثری هستند اما تنها ترازودون یک آنتاگونیست گیرنده‌های 5-HT₂ می‌باشد و به عنوان خواب‌آور به ویژه در بیماران مبتلا به اختلال خلقی کاربرد گسترده‌ای دارد. پاسخ گزینه "ج" است.

۷. حساسیت بیماران مسن به داروهای ضد افسردگی، که باعث خواب‌آلودگی، عوارض شبه‌آتروپین و افت فشارخون وضعیتی می‌شوند، بیشتر است. سه‌حلقه‌ای‌ها و

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- مکانیسم‌های اثر احتمالی و ویژگی‌های اصلی ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای از جمله تعامل با گیرنده‌ها، اثرات سوء (در اثر استفاده طولانی مدت و مسمومیت)، تداخلات دارویی و استفاده‌های بالینی را شرح دهید.
 - داروهایی را که به عنوان SSRI ها و SNRI ها طبقه‌بندی می‌شوند شناسایی کرده و ویژگی‌ها، کاربردهای بالینی، اثرات سوء و مسمومیت، و تداخلات دارویی بالقوه آنها را شرح دهید.
 - داروهایی را که از طریق مسدود ساختن گیرنده‌های سروتونین عمل می‌کنند شناسایی کرده و ویژگی‌های آنها از جمله کاربردهای بالینی و سمیت، و تداخلات دارویی بالقوه‌شان را شرح دهید.
 - سمیت‌های عمده مهارکننده‌های MAO کدام است.

جدول خلاصه داروها: ضد افسردگی‌ها

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و سمیت
ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای			
آمی‌تریپتیلین، کلومیپرامین، ایمی‌پرامین و غیره	انتقال دهنده‌های NE و 5-HT را مسدود می‌کنند	افسردگی مازور (پشتیبان)، درد مزمن، OCD (کلومیپرامین)	سوسترای CYP: تداخل با القاکننده‌ها و مهارکننده‌های این آنزیم نیمه عمر طولانی
مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها)			
سیتالوپرام، فلوکستین، پاروکستین، سرتالین و غیره	انتقال دهنده 5-HT را مسدود می‌کنند	افسردگی مازور، اختلالات اضطرابی، OCD، PMDD، PTSD، پولیمیا، ...	مهار، CYP2D6 و 3A4 (فلوکستین، پاروکستین؛ 1A2 (فلوکسامین نیمه عمر: بالای ۱۵ ساعت
مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی‌نفرین (SNRIها)			
ونلافاکسین، دس‌ونلافاکسین، دولوکستین	انتقال دهنده‌های NE و 5-HT را مهار می‌کنند	افسردگی مازور، درد مزمن، فیبرومیالژی، علائم یائسگی	نیمه عمر: بالای ۱۰ ساعت
آنستی‌کولینرژیک، خواب‌آلودگی، افزایش فشارخون (ونلافاکسین)			

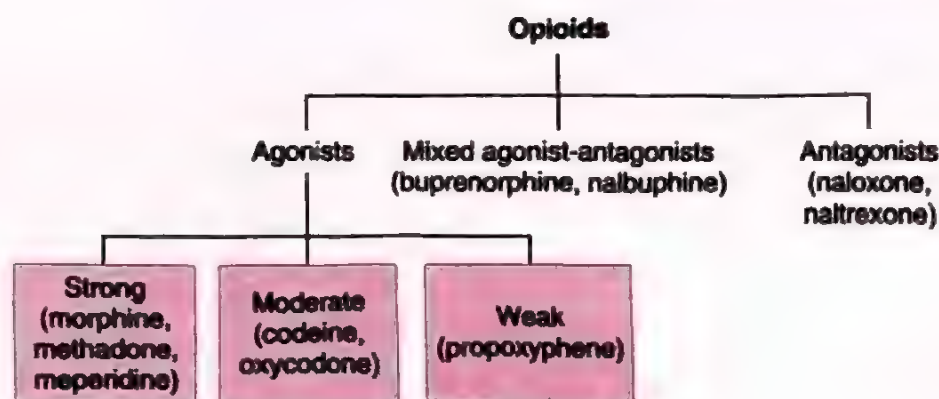
جدول خلاصه داروها: ضد افسردگی‌ها (ادامه)

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و سمیت	تداخلات دارویی
آنتاگونیست‌های 5-HT ₂				
نفازودون، ترازودون	انسداد گیرنده‌های 5-HT ₂	افسردگی مازور، القای خواب (ترازودون)	معمولاً تجویز دو بار در روز ضروری است؛ مهار CYP3A4 (نفازودون)	خواب‌آلودگی؛ انسداد متوسط گیرنده‌های H ₁ و α (ترازودون) نیمه عمر کوتاه
سایر هتروسیکلیک‌ها				
آموکساین، بوپروپیون، مایروتیلین، میرتازاپین	میرتازاپین گیرنده‌های پیش‌سیناپسی α ₂ را مسدود می‌کند؛ سازوکار اثر سایر داروها معلوم نیست	افسردگی مازور، ترک سیگار (بوپروپیون)، خواب‌آلودگی (میرتازاپین)	متابولیسم گسترده کبدی؛ مهار CYP2D6 (بوپروپیون)	کاهش آستانه تشنج (آموکساین، بوپروپیون)؛ خواب‌آلودگی و افزایش وزن (میرتازاپین)
مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAOIها)				
ایزوکریوکسازید، فنلزین، سلزیلین	MAO-A و MAO-B را مهار می‌کنند؛ سلزیلین روی MAO-B فعال‌تر است	افسردگی مازور که به سایر داروها پاسخ نداده باشد	افزایش فشارخون با تیرامین و مقلدهای سمپاتیک، سندرم سروتونین در صورت مصرف همزمان یا SSRIها	افت فشارخون، بی‌خوابی
نیمه عمر بسیار طولانی				

MAO-A منوآمین اکسیداز MAO-B منوآمین اکسیداز MAO-B MAO-A اختلال دیسفوریک قبل از قاعدگی؛ OCD، اختلال وسواسی - جبری؛ PTSD اختلال استرس پس از حادثه.

مسکن‌های اپیوئیدی و آنتاگونیست‌های آن‌ها

اوپیوئیدها عبارتند از: اوپیات‌های طبیعی و آلکالوئیدهای نیمه‌صناعی مشتق از تریاک، مواد صناعی با اثرات فارماکولوژیک مشابه، و پیتیدهای درونزاد. براساس خاصیت تعامل با گیرنده‌های اپیوئیدی، این داروها به صورت آگونیست، آگونیست-آنتاگونیست مختلط و آنتاگونیست طبقه‌بندی می‌شوند. پیتیدهای اپیوئیدی که از پایانه‌های عصبی آزاد می‌شوند، با تأثیر بر گیرنده‌های اختصاصی، آزادسازی ناقل‌ها را در مغز، نخاع، و الیاف آوران تعدیل می‌کنند. اکثر اثرات فارماکولوژیک اوپیات‌ها و داروهای اپیوئیدی صناعی، از طریق تعامل با گیرنده‌های اپیوئیدهای پیتیدی درونزاد می‌باشد.



طبقه‌بندی

مسکن‌های اپیوئیدی و داروهای وابسته، از زیرگروه‌های شیمیایی متعدد مشتق می‌شوند و براساس ویژگی‌های مختلف، طبقه‌بندی می‌شوند.

الف) طیف کاربردهای بالینی

داروهای اپیوئیدی را می‌توان براساس کاربردهای بالینی اصلی طبقه‌بندی کرد (مانند مسکن‌ها، داروهای ضدسرفه، داروهای ضداسهال).

ب) قدرت تسکین درد

مسکن‌های اپیوئیدی را می‌توان براساس قدرت نسبی تسکین درد، به آگونیست‌های قوی، متوسط و ضعیف تقسیم کرد. آگونیست‌های نسبی، اوپیوئیدهایی هستند که قدرت تسکین درد آنها کمتر از مورفین، سردسته مسکن‌های قوی (آگونیست کامل)، است.

پ) نسبت اثرات آگونیست به آنتاگونیست

داروهای اپیوئیدی را می‌توان به انواع آگونیست (فعال‌کننده گیرنده [کامل یا نسبی])، آنتاگونیست (مسدودکننده گیرنده) و آگونیست - آنتاگونیست مختلط تقسیم کرد که می‌توانند

واژه‌های کلیدی

اوپیات	دارویی که از آلکالوئیدهای تریاک به دست می‌آید.
اوپیوئید	گروهی از داروها شامل اوپیئاتها، اوپیوئیتین‌ها و تمام داروهای صنعتی و نیمه‌صناعی که اثرات مشابه اوپیئاتها دارند.
پپتیدهای اوپیوئیدی	پپتیدهای درون‌زاد که برگرفته‌های اوپیوئیدی اثر می‌کنند.
آگونیست اوپیوئید	دارویی که همه یا برخی از انواع گیرنده‌های اوپیوئیدی را فعال می‌کند و هیچ یک را مسدود نمی‌کند.
آگونیست نسبی	دارویی که یک گیرنده اوپیوئیدی را فعال می‌کند و اثری کمتر از حداکثر را نشان می‌دهد.
آنتاگونیست اپیوئید	دارویی که برخی یا همه انواع گیرنده‌های اپیوئید را مسدود می‌کند.
آگونیست - آنتاگونیست مختلط	دارویی که برخی انواع گیرنده‌های اوپیوئیدی را فعال و سایر انواع گیرنده‌های اوپیوئیدی را مهار می‌کند.

کدئین ممکن است این تنوع مسؤول تفاوت در پاسخ ضد درد بیماران باشد چون دارو توسط CYP2D6 متیل‌برداری می‌شود تا متابولیت فعال یعنی مورفین ایجاد کند. مصرف الکل باعث افزایش عمده سطح پلاسمایی حداکثر چند داروی اپیوئید از جمله هیدرومورفون و اکسی‌مورفون می‌گردد. میریدین به نورمیریدین متابولیزه می‌شود که غلظت بالای آن ممکن است باعث تشنج شود. مدت تأثیر ضددرد آنها، از ۱ تا ۲ ساعت (مثلاً فنتانیل) تا ۶ تا ۸ ساعت (مثلاً بوپرنورفین) متغیر است. اشکال طولانی اثر برخی از این داروها ممکن است تا ۲۴ ساعت یا بیشتر بی‌دردی ایجاد کنند. نیمه عمر حذفی اپیوئیدها در افراد مبتلا به بیماری کبدی افزایش می‌یابد. رمی‌فتانیل (داروی مشابه فنتانیل) بوسیله استراژهای پلاسمایی و بافتی متابولیزه شده و نیمه‌عمر بسیار کوتاه دارد.

مکانیسم‌های اثر

الف) گیرنده‌ها

بسیاری از اثرات مسکن‌های اوپیوئیدی را می‌توان براساس تعامل آنها با گیرنده‌های اختصاصی پپتیدهای درون‌زاد در CNS و بافت‌های محیطی توجیه کرد. برخی گیرنده‌های اوپیوئیدی بر روی نورون‌های آوران اولیه و نورون‌های منتقل‌کننده درد در نخاع (مسیرهای صعودی) و بر روی نورون‌های مغز میانی و بصل‌النخاع (مسیرهای نزولی) قرار دارند که در تعدیل درد مؤثر هستند (شکل ۱-۳۱). سایر

یک نوع گیرنده اوپیوئیدی را فعال و گیرنده دیگر را مهار کنند.

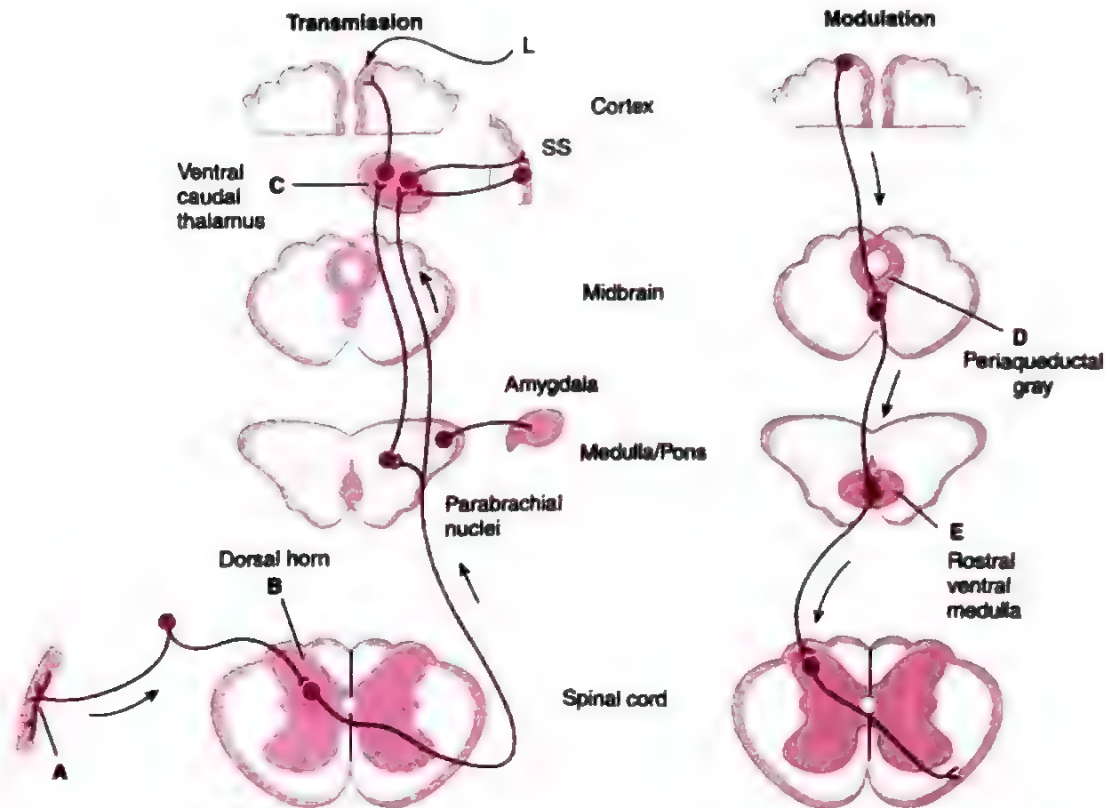
فارماکوکینتیک

الف) جذب و توزیع

اکثر داروهای این دسته از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شوند، ولی مورفین، هیدرومورفون و اکسی‌مورفون در پی مصرف خوراکی، متابولیسم وسیع عبور اول دارند. در اکثر موارد، اوپیوئیدها را می‌توان از راه تزریقی به کار برد، و امروزه اشکال آهسته‌رهش برخی از آنها (از جمله مورفین و اکسی‌کدون) در دسترس هستند. فنتانیل به صورت پچ زیرپوستی در دسترس است. داروهای اوپیوئیدی به طور گسترده در بافت‌های بدن توزیع می‌شوند. اوپیوئیدها از سد جفتی عبور می‌کنند؛ و بر جنین اثر می‌گذارند که می‌تواند به سرکوب تنفس و - در صورت مواجهه مداوم - وابستگی فیزیکی نوزاد منجر شود.

ب) متابولیسم

اکثر اوپیوئیدها قبل از حذف توسط کلیه، در کبد به کنژوگه‌های گلوکوکورونید غیرفعال متابولیزه می‌شوند، اما مورفین - ۶- گلوکوکورونید به اندازه مورفین اثر ضددرد دارد و مورفین - ۳- گلوکورونید (متابولیت اصلی) تحریک‌کننده نورون است. CYP2D6 (ایزوزیمی که تنوع ژنوتیپی دارد) مسؤول متابولیسم کدئین، اکسی‌کدون و هیدروکدون است. در مورد

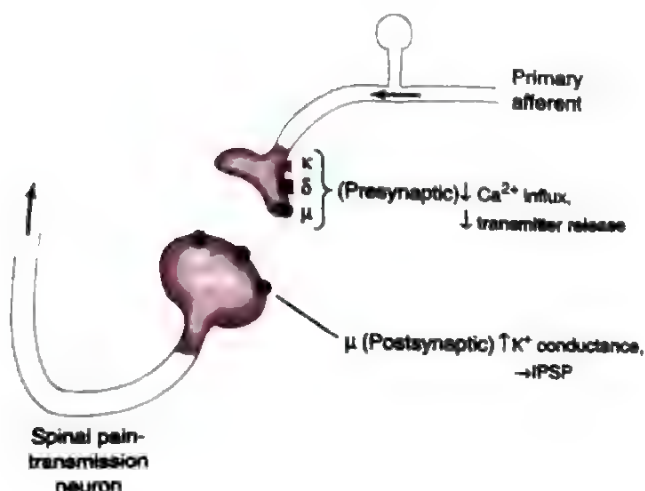


شکل ۱-۳۱. محل‌های اثر احتمالی مسکن‌های اویپوئیدی (رنگ تیره‌تر)، (در سمت چپ): اثر بر مسیر درد از محیط تا مراکز بالاتر. A: تأثیر مستقیم اویپوئیدها بر بافت‌های محیطی ملتهب یا آسیب دیده. B: مهار در نخاع. C: محل اثر احتمالی در تالاموس. استتاله‌هایی از مناطق مختلف تالاموس به قشر حس تنی (SS) یا لیمبیک (L) می‌روند. استتاله‌هایی از هسته‌های پارابراکیال (بصل النخاع / پل) به آمیگدال می‌روند. (در سمت راست): اویپوئیدها با تأثیر بر نورون‌های تعدیل‌کننده درد در مغز میانی (D) و بصل النخاع (E)، و لوکوس سرولئوس به شکل غیرمستقیم بر مسیر درد اثر می‌گذارند (با تقویت اثر مهاری نزولی بر شاخ خلفی نخاع).

ب) پپتیدهای اویپوئیدی

به نظر می‌رسد گیرنده‌های اویپوئیدی در شرایط فیزیولوژیک، توسط پپتیدهای درون‌زاد فعال می‌شوند. این پپتیدها که شامل اندورفین‌هایی نظیر β -اندورفین، انکفالین‌ها، و دینورفین‌ها می‌شود در جسم سلولی عصب تولید شده و به انتهای عصب، جایی که در وزیکول‌های سیناپسی تجمع می‌یابند منتقل می‌شوند. این مواد پس از آزاد شدن از انتهای عصبی به گیرنده‌های اویپوئیدی متصل شده و می‌توان با اتصال آنتاگونیست‌های اویپوئید آن‌ها را جدا کرد. بیشترین تمایل اندورفین‌ها به گیرنده‌های μ انکفالین‌ها به گیرنده‌های δ و دینورفین‌ها به گیرنده‌های κ می‌باشد. هر چند هنوز ثابت نشده که این پپتیدها به عنوان ناقل‌های عصبی کلاسیک عمل می‌کنند، به نظر می‌رسد که آنها در

گیرنده‌های اویپوئیدی بر روی نورون‌های عقده‌های قاعده‌ای، هیپوتالاموس، دستگاه لیمبیک و قشر مخ قرار دارند که در واکنش‌دهی به درد دخیل هستند. سه نوع گیرنده اویپوئیدی شناسایی شده‌اند: گیرنده‌های μ ، δ و κ . هر سه نوع گیرنده در مکانیسم‌های ضددرد و بی‌دردی، هم در سطح نخاع و هم در سطوح بالاتر دخیل هستند. فعالیت گیرنده μ نقش مهمی در سرکوب تنفس ایفا می‌کند و به همراه فعالیت گیرنده κ زمان انتقال مواد از دستگاه گوارش را آهسته می‌سازند؛ فعالیت گیرنده κ نیز در ایجاد اثرات آرامبخش دخیل است. فعال شدن گیرنده δ ممکن است در ایجاد تحمل نقشی ایفا کند.



شکل ۲-۳۱. محل‌های اثر اپیوئیدها بر نخاع. آگونیست‌های κ ، μ و δ آزادسازی ناقل تحریکی را از پایانه‌های پیش‌سیناپسی اولیهٔ الیاف آوران درد کاهش می‌دهند. همچنین آگونیست‌های μ با افزایش جریان پتاسیم، نورون‌های مرتبه دوم را هیپرپلاریزه می‌کنند تا یک پتانسیل پس‌سیناپسی مهار (IPSP) ایجاد گردد.

دسترسی است.

ب) خواب‌آلودگی و سرخوشی

این اثرات ممکن است در دوزهایی پایین‌تر از مقادیر لازم برای حداکثر تسکین درد حاصل شوند. اثر آرام‌بخشی در همراهی با سایر تضعیف‌کننده‌های CNS افزایش می‌یابد اما فراموشی اندک است. برخی بیماران به خماری^۳ دچار می‌شوند. در دوزهای بالاتر ممکن است تیرگی شعور و یک وضعیت بهت^۴ یا حتی کما روی دهد.

پ) سرکوب تنفس

تأثیر اپیوئیدها بر بصل‌النخاع، مرکز تنفس را مهار می‌کند و در نتیجه، واکنش بیمار به افزایش دی‌اکسیدکربن کاهش می‌یابد. سرکوب تنفسی ممکن است در دوزهای ضد درد مرسوم آگونیست‌های کامل دیده شود. افزایش فشار CO_2 ممکن است عروق مغزی را متسع کند که حاصل آن، افزایش جریان خون و فشار داخل جمجمه است. مسکن‌های

بسیاری از مناطق مغز و نخاع و نورون‌های آوران اولیه، نحوهٔ انتقال را تغییر می‌دهند. پپتیدهای اپیوئیدی در مدولای آدرنال و شبکهٔ عصبی روده نیز یافت می‌شوند.

پ) مکانیسم‌های یونی

مسکن‌های اپیوئیدی فعالیت سیناپسی را مهار می‌کنند که بخشی از آن ناشی از فعال کردن مستقیم گیرنده‌های اپیوئیدی می‌باشد و بخشی دیگر ناشی از آزادسازی پپتیدهای اپیوئیدی درون‌زاد است که به نوبهٔ خود، نورون‌ها را مهار می‌کنند. هر سه نوع گیرندهٔ اپیوئیدی با پروتئین‌های G مزدوج هستند و فسفولیپاز C را فعال یا آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کنند. در ناحیهٔ پس‌سیناپسی، فعال شدن این گیرنده‌ها، کانال‌های پتاسیم را باز و غشاء را هیپرپلاریزه می‌کند (پتانسیل مهار پس‌سیناپسی؛ IPSP). در ناحیهٔ پیش‌سیناپسی، فعال شدن گیرندهٔ اپیوئیدی، کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ را می‌بندد و از آزادسازی ناقل عصبی جلوگیری می‌کند (شکل ۲-۳۱). تأثیر بر ناحیهٔ پیش‌سیناپسی، آزادسازی چندین ناقل عصبی، از جمله استیل‌کولین، نوراپی‌نفرین، سروتونین، گلوتامات و مادهٔ P را مهار می‌کند.

اثرات حاد

الف) تسکین درد

اپیوئیدها قوی‌ترین داروهای موجود برای تسکین درد هستند. آنها هر دو جنبهٔ عاطفی و حسی درد را سرکوب می‌کنند. آگونیست‌های قوی (یعنی آنهایی که حداکثر قدرت تسکین درد را دارند، آگونیست کامل) عبارتند از: مورفین، متادون، مپریدین، فنتانیل^۱، لوورفانول^۲، و هروئین. داروهای با اثر مخلوط آگونیست - آنتاگونیست (مانند بوپرنورفین) ممکن است اثرات ضد درد آگونیست‌های کامل را خنثی کنند و نباید همزمان با این داروها مصرف شوند. کدئین، هیدروکدون و اکسی‌کدون، آگونیست‌های نسبی با اثر ضد درد خفیف تا متوسط هستند. این‌ها اغلب در ترکیب با استامینوفن و داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAID) در دسترس هستند. پروپوکسی‌فن نیز که یک آگونیست بسیار ضعیف است در ترکیب با استامینوفن قابل

1- fentanyl
3- dysphoric effect

2- levorphanol
4- stuporous

ایپوئیدی در بیماران دچار آسیب سر منع مصرف نسبی دارند. نارسایی غده فوق کلیه یا هیپوتیروئیدی دارند.

حفظ مهارت: پشیدهای اویپوئیدی و ماده P

(اقتضای‌های ۶ و ۱۷ را ببینید)

شناخت این پشیدها به درک اثرات ضدر در داروهای اویپوئیدی مسکن از نظر اثر بر CNS کمک می‌کند. نقش این پشیدها در بافت‌های معینی چیست؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

اثرات درازمدت

الف) تحمل

تحمل قابل توجهی به اثرات حاد فوق‌الذکر ایجاد می‌شود (به جز میوز و یبوست). تحمل به اویپوئید ممکن است در اثر "جدانشدن" از گیرنده باشد. آنتاگونیست‌های گیرنده N - متیل - D - آسپاراتات (NMDA) مثل کتامین، و نیز آنتاگونیست‌های گیرنده δ برطبق گزارش تحمل به اویپوئید را مهار می‌کنند. اگرچه تحمل متقاطع بین آگونیست‌های اویپوئیدی مختلف وجود دارد، اما کامل نیست. همین یافته، اساس "چرخش اویپوئیدی" است که در آن، تسکین درد (مثلاً در بیماران سرطانی) با تغییر داروی مصرفی امکان‌پذیر است.

ب) وابستگی

وابستگی فیزیکی یک پاسخ فیزیولوژیک قابل پیش‌بینی به مصرف درازمدت داروهای این گروه (به ویژه آگونیست‌های قوی) می‌باشد. وابستگی فیزیکی در پی قطع ناگهانی مصرف، به صورت یک سندرم ترک^۱ ظاهر می‌گردد که علائم آن عبارتند از: آبریزش بینی، اشک‌ریزش، لرز، سیخ‌شدن موهای بدن، دردهای عضلانی، اسهال، خمیازه، اضطراب و خشونت. یک سندرم شدیدتر موسوم به ترک تسریع‌شده^۲ زمانی روی می‌دهد که یک آنتاگونیست اویپوئیدی به یک فرد دارای وابستگی فیزیکی تجویز گردد.

ت) تأثیر ضدسرفه

سرکوب رفلکس سرفه با مکانیسم‌های ناشناخته، علت تجویز اویپوئیدها برای درمان سرفه است. با تجویز دوزهای پایین‌تر از آنچه برای تسکین درد نیاز است می‌توان به این اثر دست پیدا کرد.

ث) تهوع و استفراغ

تهوع و استفراغ در اثر تحریک مرکز استفراغ روی می‌دهد و با راه رفتن تشدید می‌شود.

ج) اثرات گوارشی

یبوست به دلیل کاهش حرکات دودی روده روی می‌دهد که احتمالاً ناشی از تأثیر بر گیرنده‌های اویپوئیدی در دستگاه عصبی روده است. این اثر قوی اساس کاربرد بالینی این داروها به عنوان داروهای ضداسهال است.

چ) عضلات صاف

اویپوئیدها (بجز میریدین) عضله صاف دستگاه صفراوی را منقبض می‌کنند (که ممکن است اسپاسم یا کولیک صفراوی ایجاد کند)، تون اسفنکترهای حالب و مثانه را افزایش می‌دهند، و تون رحم را کاهش می‌دهند (که می‌تواند زایمان را طولانی کند).

ح) میوز

انقباض مردمک یک تأثیر بارز تمام اویپوئیدها است، به جز میریدین که اثر آنتی‌موسکارینی دارد. به این اثر اویپوئیدها تحمل ایجاد نمی‌شود. میوز را می‌توان به کمک نالوکسان (آنتاگونیست اویپوئید) و آتروپین مهار کرد.

خ) اثرات متفرقه

مسکن‌های اویپوئید به ویژه مرفین، سبب گرگرفتگی و خارش می‌شوند که تاحدی به علت آزادسازی هیستامین است. این داروها سبب آزادسازی ADH و پرولاکتین می‌شوند اما ممکن است آزادسازی LH را مهار کنند. پاسخ بیش از حد به مسکن‌های مخدر در بیمارانی رخ می‌دهد که

1- abstinence syndrome

2- precipitated withdrawal

کاربردهای بالینی

برای جراحی‌های قلب است.

ج) وابستگی به اپیوئید

متادون (یک اپیوئید طولانی‌اثر) در برنامه‌های ترک اعتیاد به کار می‌رود. متادون می‌تواند با کاهش تدریجی اثر اپیوئید، از شدت علائم ترک بکاهد. بوپرنورفین (ادامه بحث را ببینید) که نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد، در برخی موارد برای درمان وضعیت ترک به کار می‌رود. در برنامه‌های ترک اعتیاد، اثر درازمدت متادون، سرخوشی ناشی از اپیوئیدهای کوتاه‌اثر (مانند هروئین، مورفین) را کاهش می‌دهد.

سمیت

اکثر عوارض جانبی مسکن‌های اپیوئیدی (مانند تهوع، یبوست، سرکوب تنفسی)، بسط اثرات فارماکولوژیک آنها می‌باشند که قابل پیش‌بینی هستند. به علاوه، مسمومیت و تداخلات دارویی، بسیار مهم هستند.

الف) مصرف مقادیر بیش از حد^۱

تریاد تنگ‌شدن مردمک، کوما، و سرکوب تنفسی شاخص هستند؛ مورد اخیر مسئول اکثر موارد مرگ و میر است. تشخیص مصرف بیش از حد زمانی مسجل می‌شود که تجویز داخل وریدی نالوکسان (یک آنتاگونیست)، علائم را به سرعت برطرف کند. درمان مصرف بیش از حد مشتمل است بر تجویز آنتاگونیست‌ها (مانند نالوکسان) و سایر اقدامات درمانی بویژه حمایت تهویه‌ای.

ب) تداخلات دارویی

مهم‌ترین تداخلات دارویی مسکن‌های اپیوئیدی عبارتند از: تشدید سرکوب CNS در مصرف هم‌زمان با اتانول، داروهای آرامبخش - خواب‌آور، هوشبرها، داروهای آنتی‌سایکوتیک، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و آنتی‌هیستامین‌ها. مصرف هم‌زمان برخی اپیوئیدها (مانند مپریدین) و مهارکننده‌های MAO خطر کمای همراه با افزایش درجه حرارت بدن را افزایش می‌دهد. همچنین مصرف هم‌زمان مپریدین و

الف) تسکین درد

درمان درد نسبتاً مداوم متوسط تا شدید، مورد استفاده اصلی می‌باشد. گرچه انواع خوراکی به طور رایج‌تر مصرف می‌شوند اما اشکال قابل استفاده از طریق مخاط گونه و شکل شیاف برخی از آنها نیز قابل دسترسی می‌باشند. در شرایط حاد، آگونیست‌های قوی معمولاً از راه تزریقی به کار می‌روند. برای تسکین درازمدت (همراه با کاهش عوارض جانبی) می‌توان از تجویز اپیدورال برخی آگونیست‌های قوی (مانند مورفین و فنتانیل) بهره گرفت. فنتانیل از راه پوستی برای تسکین درد به کار رفته است و اثر آن تا ۷۲ ساعت به طول می‌انجامد. برای دردهای متوسط و در شرایط مزمن، آگونیست‌های متوسط به صورت خوراکی داده می‌شوند، گاهی در ترکیب با استامینوفن یا NSAID.

ب) سرکوب سرفه

داروهای ضدسرفه خوراکی مفید عبارتند از کدئین و دکسترومتورفان. مورد اخیر داروی بدون نیاز به نسخه است که بارها توسط FDA در مورد پتانسیل سوءمصرف آن هشدار داده شده است. دوزهای بالای دکسترومتورفان سبب توهم، گیجی، تحریک، افزایش یا کاهش اندازه مردمک‌ها، نیستاکموس، تشنج، کوما، و کاهش تنفس می‌شود.

پ) درمان اسهال

اپیوئیدهای ضداسهال عبارتند از دیفنوکسیلات و لوبرامید. اینها از راه خوراکی تجویز می‌شوند.

ت) درمان ادم حاد ریه

به علت اثرات همودینامیک مورفین (تزریقی)، این دارو ممکن است در درمان ادم حاد ریه مفید باشد؛ همچنین تأثیر آرامبخش آن، به رفع علائم ریوی کمک می‌کند.

ث) بیهوشی

اپیوئیدها قبل و حین جراحی برای پروتکل‌های بیهوشی متعادل به کار می‌روند. دوز بالای اپیوئیدهای وریدی (مانند مورفین، فنتانیل)، اغلب جزء مهمی از پروتکل‌های بیهوشی

مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، می‌تواند سندرم سروتونین ایجاد کند.

داروهای آگونیزست - آنتاگونیزست

(الف) تسکین درد

تأثیر ضد درد این داروها متفاوت است، لیکن در تمام موارد، کمتر از آگونیزست‌های کامل (مثل مورفین) می‌باشد. بوپرنورفین، بوتورفانول، و نالبوفین نسبت به پنتازوسین تأثیر ضد درد بیشتری ایجاد می‌کنند؛ تأثیر ضد درد پنتازوسین به اندازه کدئین است.

(ب) گیرنده‌ها

بوتورفانول، نالبوفین و پنتازوسین، آگونیزست‌های گیرنده κ هستند و تأثیر آنتاگونیزستی خفیفی بر گیرنده μ دارند. بوتورفانول ممکن است به عنوان آگونیزست نسبی یا آنتاگونیزست گیرنده μ اثر کند.

بوپرنورفین یک آگونیزست نسبی گیرنده μ با تأثیر آنتاگونیزست خفیف بر گیرنده‌های κ و δ می‌باشد. چنین ویژگی‌هایی موجب می‌شود هنگامی که در بیماران تحت درمان با آگونیزست‌های کامل گیرنده μ از این داروها استفاده می‌شود باعث کاهش خاصیت ضد درد یا حتی بروز علائم ترک گردد. مدت اثر بوپرنورفین زیاد است، قویاً به گیرنده μ متصل می‌شود. هرچند تأثیر درازمدت بوپرنورفین ممکن است از نظر بالینی مفید باشد (مثلاً در سرکوب علائم ترک)، همین ویژگی این دارو را نسبت به اثرات نالوکسان مقاوم می‌سازد، زیرا آنتاگونیزست نیمه عمر کوتاهی دارد. در موارد مسمومیت، سرکوب تنفسی در اثر نالبوفین نیز ممکن است به راحتی با نالوکسان قابل برگشت نباشد. نالوکسان در ترکیب برخی از این داروهای آگونیزست - آنتاگونیزست گنجانده می‌شود تا مانع سوء مصرف آنها شود.

(پ) اثرات

داروهای آگونیزست - آنتاگونیزست مختلط با دوز ضد درد معمولاً باعث خواب‌آلودگی می‌شوند. سرگیجه، تعریق و تهوع نیز ممکن است روی دهد. گاه اضطراب، توهمات و کابوس‌های شبانه ایجاد می‌شود. سرکوب تنفس ممکن است

به اندازه آگونیزست‌های خالص، شدید نباشد، ولی تأثیر نالوکسان بر آن قابل پیش‌بینی نیست. تحمل در پی مصرف درازمدت روی می‌دهد، ولی به اندازه تحمل به آگونیزست‌های خالص نیست؛ تحمل متقاطع اندک است. وابستگی فیزیکی روی می‌دهد، ولی قابلیت سوء مصرف آگونیزست - آنتاگونیزست‌های مختلط کمتر از آگونیزست‌های خالص است.

(ت) داروهای متفرقه

ترامادول^۱ یک آگونیزست ضعیف گیرنده μ است که تنها به صورت ناکامل اثراتش توسط نالوکسان خنثی می‌شود. اثر تسکین درد ترامادول عمدتاً بعلمت مهار بازجذب سروتونین است؛ این دارو مهارکننده ضعیف بازجذب نوراپی نفرین می‌باشد. ترامادول در درمان درد متوسط مؤثر است و بعنوان داروی کمکی همراه با اویپیوئیدها در سندرم‌های درد مزمن بکار می‌رود. مصرف این دارو در بیماران دارای سابقه اختلالات تشنجی، ممنوعیت نسبی دارد و اگر همراه با داروهای SSRI مصرف شود، خطر بروز سندرم سروتونین وجود دارد. هیچ اثر قابل توجهی بر عملکرد قلبی عروقی یا تنفسی از این دارو گزارش نشده است.

تاپنتادول^۲ یک مسکن جدیدتر است که اثر مهارکنندگی قوی بر بازجذب نوراپی نفرین (داروهای آنتاگونیزست گیرنده آلفا اثر آنرا مهار می‌کنند) و میل اتصالی متوسط برای گیرنده اویپیوئیدی μ دارد. این دارو در درمان درد متوسط تا شدید به اندازه اکسی‌کدون مؤثر نیست اما کمتر موجب ناراحتی گوارشی و تهوع می‌شود. تاپنتادول نیز می‌تواند موجب بروز سندرم سروتونین شود و باید در بیماران مبتلا به اختلالات تشنجی با احتیاط مصرف شود.

آنتاگونیزست‌های اویپیوئیدها

نالوکسان، نالمیفن^۳، و نالترکسان^۴ آنتاگونیزست‌های خالص گیرنده اویپیوئید هستند که با دوز خنثی کننده آگونیزست‌ها، چندان اثر دیگری ندارند. این داروها تمایل بیشتر به گیرنده‌های μ نسبت به سایر گیرنده‌ها دارند. یک کاربرد بالینی مهم آنتاگونیزست‌های اویپیوئید، درمان

1- tramadol
3- nalmefene

2- tapentadol
4- naltrexone

۳. اگر شما در مسیر خود به طرف جلسه امتحان، ناگهان به اسهال دچار شوید، اگر در نزدیک داروخانه توقف کنید، کدام اپیوئید ضداسهال را می‌توانید بدون نسخه تهیه کنید؟

(الف) کدئین

(ب) دکسترومتورفان

(ج) دیفنوکسیلات

(د) لوپرامید

(ه) نالبوفین

۴. یک بیمار در بخش اورژانس به علت درد شدید که تصور می‌شود منشأ گوارشی داشته باشد ۸۰mg مپریدین دریافت کرده است. بیمار متعاقباً به یک واکنش شدید دچار شده که با تائیکاردی، افزایش فشارخون، افزایش درجه حرارت بدن و تشنج همراه است. با پرسیدن سؤال مشخص می‌شود که بیمار یک دارو برای درمان بیماری روانی مصرف می‌کند. کدام یک از داروهای زیر می‌تواند چنین تداخلی با مپریدین ایجاد کند؟

(الف) آلپرازولام

(ب) بوپروپیون

(ج) لیتیم

(د) فنلزین

(ه) میرتازاپین

۵. پلی‌مورفیسم ژنتیکی در آنزیم‌های کبدی خاص، که در متابولیسم دارویی دخیل‌اند مسئول تنوع پاسخ ضد درد به کدام دارو هستند؟

(الف) پوپرفورفین

(ب) کدئین

(ج) فنتانیل

(د) متادون

(ه) ترامادول

۶-۷: یک مرد جوان با حالت مضطرب و برآشفته به اورژانس آورده شده است. بیمار به پزشک اطلاع می‌دهد که از مواد مخدر استفاده می‌کند و در حدود ۱۲ ساعت پیش یک دوز وریدی به خودش تزریق کرده است. الان بیمار دچار لرز

مسمومیت حاد با اپیوئید است. نالوکسان و نالمیفن از راه وریدی تجویز می‌شوند. به دلیل نیمه‌عمر کوتاه نالوکسان (۱ تا ۲ ساعت)، چندین دوز آن ممکن است برای درمان مسمومیت لازم باشد. مدت اثر نالمیفن ۸ تا ۱۲ ساعت است. نیمه‌عمر حذفی نالترکسان طولانی است و در پی مصرف خوراکی، تأثیر آگونیست‌های قوی (مانند هروئین) را تا ۴۸ ساعت مهار می‌کند. نالترکسان ولع به اتانول را کاهش می‌دهد و در برنامه‌های ترک اعتیاد به الکل، تأیید شده است. برخلاف داروهای قدیمی‌تر، دو آنتاگونیست جدیدتر یعنی متیل‌نالترکسون و آلمیووپان^۱ از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کنند. این داروها اثرات سوء اپیوئیدهای قوی روی گیرنده‌های محیطی^۲ از جمله روی دستگاه گوارش (یبوست) را خنثی می‌کنند در حالی که روی خاصیت مسکن آن‌ها حداقل اثر را دارند، و سندرم ترک را تسریع نمی‌کنند.

سوالات

۱-۲: یک مرد ۶۳ ساله به دلیل تومور متاستاتیک استخوان، تحت پرتودرمانی قرار گرفته است. درد وی با ترکیبی از اکسی‌کدون و استامینوفن که از راه خوراکی تجویز می‌شد تحت کنترل بود. علی‌رغم افزایش دوز، درد بیمار تشدید شده است.

۱. مناسب‌ترین داروی خوراکی برای درمان درد افزایش یافته این بیمار کدام است؟

(الف) بوپرنورفین

(ب) کدئین به علاوه آسپیرین

(ج) هیدرومورفون

(د) پنتازوسین

(ه) ترامادول

۲. احتمالاً این بیمار با پیشرفت بیماری‌اش و در نتیجه ایجاد تحمل، نیازمند افزایش دوز مسکن خواهد شد. با این حال، تحمل در کدام یک از موارد زیر چشمگیر نخواهد بود؟

(الف) عضله صاف درخت صفراوی

(ب) تهوع و استفراغ

(ج) انقباض مردمک

(د) خواب‌آلودگی

(ه) احتباس ادرار

و درد عضلانی بوده و استفراغ نیز کرده است. افزایش تهویه و دمای بدن از علایم وی می‌باشد. پزشک درمانگاه متوجه می‌شود که مردمک‌های بیمار گشادتر از حد طبیعی است. عَر بهترین توجیه برای این علائم و نشانه‌های بالینی، کدام است؟

الف) بیمار دکسترومتورفان تزریق کرده است.

ب) بیمار به هیپاتیت B دچار شده است.

ج) بیمار به مسمومیت با اویپوئید دچار شده است.

د) علائم مربوط به سندرم ترک مشاهده می‌شود.

ه) علائم اولیهٔ مسمومیت بعلت مواد آلایندهٔ هروئین خیابانی است.

۷. بهترین دارو برای رفع علائم این بیمار کدام است؟

الف) بوپرنورفین

ب) کدئین

ج) متادون

د) نالتراکسون

ه) ترامادول

۸. کدام یک از مطالب زیر در رابطه با نالبوفین صحیح است؟

الف) گیرندهٔ μ را فعال می‌کند.

ب) سرکوب تنفسی ایجاد نمی‌کند.

ج) یک اپیوئید خواب‌آور نیست.

د) تأثیر ضددرد آن بیش از کدئین نیست.

ه) در موارد مسمومیت، پاسخ آن به نالوکسان

قابل پیش‌بینی نیست.

۹. کدام دارو گیرنده‌های اپیوئید را فعال نمی‌کند، به عنوان

داروی نگهدارنده در برنامه‌های ترک اعتیاد به کار می‌رود،

و تک‌دوز خوراکی آن، اثر هروئین تزریقی را تا ۴۸ ساعت

مهار می‌کند؟

الف) فنتانیل

ب) نالبوفین

ج) نالوکسان

د) نالتراکسان

ه) پروپوکسی‌فن

۱۰. کدام دارو یک آگونیست کامل گیرنده‌ی اپیوئید با فعالیت

ضددردی معادل با مورفین، با طول اثر بالاتر و نشانه‌های

ترک کمتر در صورت قطع ناگهانی نسبت به مورفین است؟

الف) فنتانیل

ب) هیدرومورفون

ج) متادون

د) نالبوفین

ه) اکسی‌کدون

پاسخ‌ها

۱. در اکثر شرایط، درد ناشی از کارسینوم متاستاتیک به یک

مسکن اپیوئیدی با قدرت اثر مشابه مورفین نیاز دارد. لذا

استفاده از هیدرومورفون، اکسی‌مورفون، یا لوورفانول

ضرورت می‌یابد. پنتازوسین یا ترکیبی از کدئین و

سالیسیلات نمی‌تواند اثربخشی ترکیب داروی اصلی را

داشته باشد. قدرت اثر پروپوکسی‌فن حتی از کدئین نیز

کمتر است. بوپرنورفین یک آگونیست - آنتاگونیست

مختلط است که معمولاً برای درد ناشی از سرطان تجویز

نمی‌شود زیرا «سقف اثر ضددرد آن کوتاه» بوده و ممکن

است اثر ملال‌آور و روان‌گردان داشته باشد. پاسخ گزینهٔ

ج است.

۲. در پی مصرف درازمدت اپیوئیدهای قوی، تحمل به

اثرات ضددرد، سرخوشی و خواب‌آور ایجاد می‌شود.

هم‌چنین تحمل به عارضهٔ استفراغ و افزایش تون برخی

عضلات صاف از جمله اسفنکتر پیشابراه و عضلات

صفراوی روی می‌دهد. تحمل به یبوست و میوز ایجاد

نمی‌شود. پاسخ گزینهٔ ج است.

۳. کدئین و نالبوفین می‌توانند حرکات دودی دستگاه گوارش

را کاهش دهند، ولی نه بدون عوارض جانبی قابل توجه

(و بدون نسخه نیز در دسترس نیستند). دکسترومتورفان

یک داروی ضدسرفه است. دو داروی دیگر در این

فهرست، اپیوئیدهای ضداسهال هستند. دیفنوکسیلات

بدون نسخه در دسترس نمی‌باشد، زیرا در داروخانه‌ها به

شکل تجاری در ترکیب با سولفات آتروپین (لوموتیل)

عرضه می‌شود. پاسخ گزینهٔ د است.

۴. مصرف هم‌زمان مپریدین و مهارکننده‌های MAO مانند

فنلزین و ایزوکربوکسازید به افزایش خطرناک درجه

حرارت بدن منجر شده که ممکن است به تشنج و کما

بیانجامد. چنین واکنشی حتی زمانی که مهارکننده MAO

بیش از یک هفته پس از تجویز مپریدین توسط بیمار

مصرف شده نیز رخ داده است. توجه کنید که مصرف

دارد و تأثیر آن ممکن است ۲ روز ادامه داشته باشد. برای این‌که ارزش نالترکسان در برنامه‌های ترک اعتیاد ظاهر شود، همکاری زیاد بیمار لازم است. همین موضوع در رابطه با تجویز نالترکسان در الکلیسم صادق است. پاسخ گزینه "د" است.

۱۰. فنتانیل، هیدرومورفون و متادون آگونیست‌های کامل با اثربخشی مشابه مورفین هستند. زمانی که فنتانیل به صورت داخل وریدی داده شود، مدت اثر ۶۰-۹۰ دقیقه دارد. هیدرومورفون زیست‌فراهمی خوراکی ضعیفی دارد. متادون بیشترین زیست‌فراهمی دارویی را در صورت مصرف خوراکی دارد و اثرات آن طولانی‌تر است. تحمل و وابستگی فیزیکی با متادون نسبت به مورفین دیرتر ایجاد و دیرتر ناپدید می‌شود. این ویژگی استفاده از متادون را زیربنای سمیت‌زدایی و برنامه ترک قرار می‌دهد. پاسخ گزینه "ج" است.

پاسخ حفظ مهارت: پیتیدهای اپیوئیدی و عاده P (فصل‌های ۶ و ۱۷ را ببینید)

۱. مولکول‌های پیش‌ساز که پیتیدهای اپیوئیدی را آزاد می‌کنند در بافت‌های محیطی مطلقاً از جمله در مروای غده فوق‌کلیه، غده هیپوفیز و برخی از نورون‌های ترشحی - حرکتی و نورون‌های بینایی دستگاه عصبی روده یافت می‌شوند. در روده، این پیتیدها آزادسازی استیل‌کولین را از پایانه‌های عصبی پاراسمپاتیک مهار می‌کنند و لذا حرکات دودی را کاهش می‌دهند. در سایر بافت‌ها، پیتیدهای اپیوئیدی ممکن است آزادسازی میانی‌ها را تمریک یا به عنوان نوروهومون عمل کنند.

۲. ماده P (یک پیتید با ۱۱ اسید آمینه) عضوی از گروه پیتیدی تاکس‌کپین است. این یک ناقل مهم در نورون‌های عصبی روده است و همچنین در نورون‌های آوران مربوط به در نقش مهمی ایفا می‌کند. ماده P عضلات صاف روده و برونش را منقبض می‌کند، اما یک متسع‌کننده شریان‌ها است (امتلا به دلیل آزادسازی NO). همچنین ماده P در عملکرد کلیه‌ها و غدد بزاقی نقش دارد.

هم‌زمان مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین و میریدین می‌تواند سندرم سروتونین را ایجاد کند که این نیز یک تداخل دارویی خطرناک است (فصل ۳۰). پاسخ گزینه "د" است.

۵. متابولیسم کدئین، هیدروکدون، و اکسی‌کدون بر عهده ایزوفرم CYP2D6 سیتوکروم P450 است. تنوع در پاسخ ضددرد به این داروها، ناشی از تنوع ژنوتیپی این ایزوزیم است. در مورد کدئین این مسأله به ویژه حایز اهمیت است زیرا این دارو توسط CYP2D6 به متابولیت فعال یعنی مورفین تبدیل می‌شود. پاسخ گزینه "ب" است. ۶. این علائم نشانگر سندرم ترک یک آگونیست اپیوئید در فرد مبتلا به وابستگی فیزیکی است. چنین علائمی معمولاً ۶ تا ۱۰ ساعت بعد از آخرین دوز ظاهر می‌گردند؛ شدت آنها به میزان وابستگی فیزیکی مرتبط است. حداکثر علائم معمولاً ۳۶ تا ۴۸ ساعت بعد دیده می‌شود. میدریاز یکی از علائم بارز سندرم ترک است؛ سایر علائم عبارتند از: آبریزش بینی، ترشح بیش از حد اشک، سیخ‌شدن موها، پرش‌های عضلانی و خمیازه. پاسخ گزینه "د" است.

۷. پیشگیری از علائم و نشانه‌های ترک بعد از مصرف درازمدت یک اپیوئید قوی مانند هروئین معمولاً به جایگزینی یا یک اپیوئید قوی دیگر نیاز دارد. متادون شایع‌ترین داروی مورد استفاده است. ولی سایر آگونیست‌های قوی گیرنده μ نیز می‌توانند مؤثر باشند. استامینوفن و کدئین مؤثر نیستند. فایده دیازپام به رفع اضطراب و برآشفگی محدود می‌شود. نالترکسان که یک داروی آنتاگونیست است ممکن است نشانه‌های ترک را تشدید کند. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. بوتورفانول و نالبوفین آگونیست‌های گیرنده κ با اثر آگونیست ضعیف بر گیرنده μ هستند و اثرات ضد درد بیشتری نسبت به کدئین دارند اما اثر آنها کمتر از اثر یک آگونیست قوی است. با این‌که داروهای آگونیست - آنتاگونیست کمتر از فعال‌کننده‌های μ سبب سرکوب تنفسی می‌شوند اما در صورت رخ دادن سرکوب تنفسی بازگردان آن با آنتاگونیست‌های اپیوئید قابل پیش‌بینی نیست. خواب‌آلودگی شایع است. پاسخ گزینه "ه" است.

۹. نالترکسان نیمه‌عمر بسیار طولانی‌تری نسبت به نالوکسان

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- سه نوع گیرندهٔ اویپوئیدی و دو مکانیسم یونی ناشی از فعال شدن آنها را برشمارید.
- آگونیست‌های اویپوئیدی اصلی را نام برده و برحسب قدرت تسکین درد و ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک مرتب کنید.
- علائم اصلی و درمان مصرف بیش از حد داروهای اویپوئیدی و سندرم ترک را شرح دهید.
- عوارض جانبی مصرف حاد و درازمدت مسکن‌های اویپوئیدی را نام ببرید.
- یک آنتاگونیست گیرندهٔ اویپوئید و یک آگونیست - آنتاگونیست مختلط را نام ببرید.
- اویپوئیدهای ضدسرفه و ضداسهال را نام ببرید.

جدول خلاصهٔ دارویی: اپیوئیدها، جایگزین‌های اپیوئیدها، و آنتاگونیست‌های اپیوئیدها

زیرگروه	سازوکار اثر (گیرنده‌ها)	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و سمیت	تداخلات
آگونیست‌های قوی				
فتانیل	آگونیست‌های قوی μ	درد شدید، بیهوشی	متابولیسم کبدی	سرکوب تنفسی، یبوست،
هیدرومورفون	آگونیست‌های متغیر δ	(مکمل)؛ درمان	مدت اثر: ۱ تا ۴ ساعت	قابلیت اعتیادآوری
مپریدین	و κ	نگهدارندهٔ ترک	(متادون: ۴ تا ۶ ساعت)	
مورفین		(متادون)		
متادون				
اکسی‌مورفون				
آگونیست‌های نسبی				
کدئین	همانند فوق اما تمایل	درد خفیف تا متوسط؛	تفاوت‌های ژنتیکی در	همانند فوق اما ضعیف‌تر
هیدروکدون	کمتر	سرفه (کدئین)؛ مسکن ترکیبی با NSAIDها و استامینوفن	متابولیسم	
آگونیست - آنتاگونیست مختلط				
بوپرنورفین	آگونیست نسبی μ و آنتاگونیست κ	درد متوسط تا شدید؛ درمان نگهدارندهٔ ترک، کاهش ولع برای الکل (بوپرنورفین)	مدت اثر طولانی (بوپرنورفین)؛ نالبوفین فقط به صورت تزریقی	همانند آگونیست‌های قوی اما می‌توانند اثرات آن‌ها را خنثی کنند
نالبوفین	آگونیست κ و آنتاگونیست μ			

جدول خلاصه دارویی: اپیوئیدها، جایگزین‌های اپیوئیدها، و آنتاگونیست‌های اپیوئیدها (ادامه)

نیرگروه	سازوکار اثر (گیرنده‌ها)	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و متابولیسم	نکات
آنتاگونیست‌ها				
نالوکسان	آنتاگونیست‌های تمام گیرنده‌ها	درمان مصرف بیش از حد اپیوئیدها؛ درمان نگهدارنده ترک (نالترکسان)	مدت اثر: نالوکسان ۲ ساعت؛ نالترکسان و نالمیفن بیش از ۱۰ ساعت	خنتی‌سازی سریع تمامی اثرات اپیوئیدها
ضد سرفه‌ها				
کدئین دکسترومتورفان	سازوکار نامشخص؛ آگونیست‌های ضعیف μ مهار ناقل‌های نوراپی‌نفرین و سروتونین	سرفه حاد ناتوان‌کننده	مدت اثر: ۰/۵ تا ۱ ساعت	رفلکس سرفه را کاهش می‌دهد؛ در صورت مصرف بیش از حد سمی است
ترامادول	آگونیست ضعیف μ ناقل‌های سروتونین را مهار می‌کند	درد متوسط؛ مکمل اپیوئیدها در درمان دردهای مزمن	مدت اثر: ۴ تا ۶ ساعت	در صورت مصرف بیش از حد سمی است (تشنج)

شامل اتانول، باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها می‌باشد. بنزودیازپین‌ها به طور شایعی برای اضطراب تجویز می‌شوند و در رده IV داروهای مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند، یعنی دولت ایالات متحده معتقد است که قابلیت سوء مصرف آنها اندک می‌باشد (جدول ۱-۳۲). باربیتوراتهای کوتاه‌اثر (مانند سکوباربیتال) توان اعتیادآوری بالایی دارند. اتانول در این جدول دارای قابلیت سوء مصرف ذکر نشده است. با این حال یک دارویی است که به شدت مورد سوء مصرف قرار می‌گیرد.

الف) اثرات

داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور مهارهای رفتاری را کاهش می‌دهند، اضطراب را سرکوب می‌کنند، و آرامش خاطر^۱ ایجاد می‌کنند. به نظر می‌رسد همین اثرات، بیمار را به مصرف مکرر ترغیب می‌کند. گرچه اعمال اصلی داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور تسهیل اثرات GABA و/یا فعالیت آنتاگونیستی بر گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین است اما این داروها مسیرهای دوپامینرژیک مغز را نیز تقویت می‌کنند که احتمالاً این اثر با ایجاد اعتیاد مرتبط است. این داروها CNS را سرکوب می‌کنند و این اثر در مصرف هم‌زمان با مسکن‌های اوپیوئیدی، داروهای آنتی‌سایکوتیک، ماری‌جوآنا و سایر داروهای دارای اثرات آرام‌بخشی، افزایش می‌یابد. در مسمومیت حاد، سرکوب مراکز تنفس و قلبی - عروقی در بصل‌النخاع معمولاً به مرگ می‌انجامد (جدول ۲-۳۲). درمان مسمومیت عبارت است از بازنگه داشتن راه هوایی و

منظور از اصطلاح "سوء مصرف دارو" عبارت است از مصرف یک داروی غیرقانونی یا مصرف بیش از حد یا غیرپزشکی یک داروی قانونی. همچنین از این اصطلاح برای مصرف عمدی ترکیبات شیمیایی استفاده می‌شود که دارو محسوب نمی‌شوند، ولی ممکن است برای مصرف‌کننده مضر باشند. به نظر می‌رسد انگیزه سوء مصرف دارو، احساس لذتی است که از تأثیر دارو بر CNS حاصل می‌شود. امروز به جای واژه قدیمی‌تر "وابستگی فیزیکی (فیزیولوژیک)" عموماً از کلمه "وابستگی" استفاده می‌شود در حالی که "وابستگی روانی" را خیلی ساده اعتیاد می‌گویند.

فرضیه دوپامین دربارهٔ ایجاد اعتیاد

به نظر می‌رسد دوپامین در سامانهٔ مزولیمبیک نقش اصلی در بیان "پاداش" ایفا می‌کند اما تحریک بیش از حد دوپامینرژیک ممکن است منجر به تقویت مرضی گردد به گونه‌ای که رفتار، تکانشی شده و دیگر تحت کنترل نباشد (ویژگی‌های رایج اعتیاد). گرچه الزاماً تنها ویژگی عصبی - شیمیایی داروهای مورد سوء مصرف نمی‌باشد اما به نظر می‌رسد اکثر داروهای اعتیادآور کارایی‌هایی دارند که شامل تسهیل اثرات دوپامین روی CNS می‌باشد.

داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور

داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور بخش مهمی از موارد سوء مصرف دارو را به خود اختصاص می‌دهند. این گروه

1- relaxation

واژه‌های کلیدی

اصطلاحی که برای توصیف علائم و نشانه‌های حادث شده در هنگام قطع مصرف دارو در فرد وابسته به آن به کار می‌رود.	سندرم ترک
رفتار اجباری در مصرف دارو که در آن فرد برای دستیابی به ارضای شخصی و اغلب علی‌رغم قرار گرفتن در معرض خطرات معلوم برای سلامتی، آن دارو را مصرف می‌کند؛ قبلاً وابستگی روانی نامیده می‌شد.	اعتیاد
دارویی که قابلیت سوء مصرف دارد و در "فهرست مواد تحت کنترل" دولتی قید شده است. طبق چنین فهرست‌هایی، داروهای غیرمجاز طبقه‌بندی شده، تجویز آن‌ها کنترل می‌گردد و برای تملک غیرقانونی، تولید، و فروش داروهای فهرست شده مجازات‌هایی معین می‌گردد. فرض بر این است که فهرست مواد تحت کنترل نظرات جاری درباره سوء مصرف مواد را منعکس می‌نمایند؛ به همین سبب ممنوعیت داروها بستگی به قضاوت اجتماعی دارد.	ماده تحت کنترل
وضعیتی که اغلب با علائم و نشانه‌های متضاد با آنچه توسط دارو ایجاد می‌شود مشخص می‌گردد و در صورت قطع مصرف پس از استفاده درازمدت یا هنگام کاهش ناگهانی دوز دارو بروز می‌کند؛ قبلاً وابستگی فیزیکی یا فیزیولوژیک نامیده می‌شد.	وابستگی
مشتق صناعی یک دارو که تفاوت ساختمانی اندکی با آن دارد ولی از نظر تأثیر فارماکولوژیک تفاوت عمده‌ای با آن ندارد. دوززدن فهرست داروهای تحت کنترل انگیزه‌ای برای تولید غیرقانونی داروهای طراح می‌باشد.	داروی طراح
کاهش پاسخ به یک دارو که برای رسیدن به همان اثر قبلی استفاده از دوزهای بیشتر را ضروری می‌سازد. علت آن می‌تواند دفع بیشتر دارو (تحمل متابولیک)، توانایی جبران اثرات دارو (تحمل رفتاری)، یا تغییر گیرنده یا سامانه اثرکننده درگیر در عملکرد دارو (تحمل عملکردی) باشد.	تحمل

جدول ۱-۳۲. جدول داروهای کنترل شده.

جدول	معیارها	نمونه‌ها
I	بدون کاربرد پزشکی، قابلیت اعتیادزایی بالا	فلونیترازپام، هروئین، LSD، مسکالین، STP, mDMA, MDA
II	دارای کاربرد پزشکی، دارای قابلیت اعتیادزایی بالا	آمفتامین‌ها، کوکائین، متیل فنیدیت، باریتورات‌های کوتاه‌اثر؛ اپیوئیدهای قوی
III	دارای کاربرد پزشکی، دارای قابلیت اعتیادزایی متوسط	استروئیدهای آنابولیک، باریتورات‌ها، درونابینول، کتامین، آگونست‌های متوسط اپیوئید
IV	دارای کاربرد پزشکی، احتمال اندک سوء مصرف	بنزودیازپین، کلرال هیدرات، داروهای محرک ضعیف (مثل فنترین، سیبوترامین)، اکثر داروهای خواب‌آور (مثل زالیلون، زولپیدم)، اپیوئیدهای ضعیف

حمایت تهویه‌ای. فلومازنیل می‌تواند سرکوب CNS ناشی از بنزودیازپین‌ها را برطرف کند، لیکن هیچ پادزهری برای باریتورات‌ها و اتانول وجود ندارد.

تجاوز به عنف (date rape) به کار رفته است. افزودن کلرال هیدرات یا گاما-هیدروکسی بوتیرات^۱ به نوشیدنی الکلی، توان قربانی را برای مقابله با فرد متجاوز از

فلونیترازپام (Rohypnol) یک بنزودیازپین قوی و سریع‌الاث‌ر است که فراموشی قابل توجهی ایجاد می‌کند و در

1- GHB; sodium oxybate

جدول ۲-۳۲. علایم و نشانه‌های مصرف بیش از حد و ترک داروهای مورد سوء مصرف.

دارو	اثرات مصرف بیش از حد	علایم ترک
آمفتامین‌ها، متیل فنیدات، کوکائین ^a	تهیج، افزایش فشارخون، تاکیکاردی، هذیان، توهمات، هیپرترمی، تشنج، مرگ	بی‌تفاوتی، تحریک‌پذیری، افزایش زمان خواب، عدم آگاهی به زمان و مکان، افسردگی
باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها، اتانول ^b	تکلم آشفته، رفتار «مست»، مردمک‌های گشاد، نبض سریع و ضعیف، پوست مرطوب، تنفس سطحی، کوما، مرگ	اضطراب، بی‌خوابی، دلیریوم، لرزش، تشنج، مرگ
هروئین، سایر اپیوئیدهای قوی	انقباض مردمک‌ها، پوست مرطوب، تهوع، خواب‌آلودگی، سرکوب تنفسی، کوما، مرگ	تهوع، لرز، کرامپ، اشک‌ریزش، آب‌ریزش بینی، خمیازه‌کشیدن، افزایش عمق و تعداد تنفس، لرزش

a آریتمی قلبی، انفارکتوس میوکارد، و سکته مغزی بیشتر با کوکائین رخ می‌دهد.

b ترک اتانول شامل وضعیت توهمی تحریک شده دلیریوم ترمنس می‌شود.

آسپاراتات (NMDA) گلوتامات است هر دو در درمان الکلیسم به کار می‌روند (به فصل ۲۳ مراجعه کنید).

سندرم ترک درمانی^۱، در پی قطع داروهای آرامبخش- خواب‌آور بعد از یک دوره تجویز درازمدت روی می‌دهد. علاوه بر علائم ترک کلاسیک که قبلاً به آنها اشاره شد (جدول ۲-۳۲)، در این سندرم، کاهش وزن، گزگز و سردرد روی می‌دهد (برای اطلاع از جزئیات بیشتر فصل‌های ۲۲ و ۲۳ را ببینید).

مسکن‌های اپیوئیدی

الف) اثرات

چنانکه در فصل ۳۱ شرح داده شد هدف اصلی مسکن‌های اپیوئیدی گیرنده‌های μ و κ می‌باشند. با این حال اپیوئیدها اثرات دیگری از جمله برداشتن مهار مسیرهای دوپامینرژیک CNS نیز دارند. بیشترین داروهای این گروه که مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند، عبارتند از هروئین، مورفین، کدئین، اکسی‌کدون، و -در میان شاغلین امور بهداشتی- پیریدین و فنتانیل. معتادین به هروئین داخل وریدی، ابتدا یک احساس ارگاسمی، متعاقب آن سرخوشی و سپس خواب‌آلودگی را ذکر می‌کنند. مصرف داخل وریدی اپیوئیدها با بروز سریع تحمل و وابستگی روانی و فیزیولوژیک همراه

بین می‌برد. ترکیب اخیر که متابولیت فرعی GABA است به گیرنده‌های GABA_B در دستگاه عصبی مرکزی متصل می‌شود. استفاده از این دارو در پارتی‌ها سبب سرخوشی، افزایش ادراک حسی و فراموشی می‌شود.

ب) ترک

وابستگی فیزیولوژیک با تداوم مصرف داروهای آرامبخش - خواب‌آور روی می‌دهد. تظاهرات سندرم ترک، در پی قطع مصرف داروهایی که نیمه‌عمر کمتر از ۲۴ ساعت دارند (مانند اتانول، سکوباریتال، متاکالون) شدیدتر است. با این حال، وابستگی فیزیولوژیک ممکن است با هر داروی آرامبخش - خواب‌آور (از جمله بنزودیازپین‌های طولانی‌اثر) روی دهد. مهم‌ترین علائم ترک، در اثر تحریک بیش از حد CNS بوده و عبارتند از: اضطراب، لرزش، تهوع، استفراغ، دلیریوم، و توهمات (جدول ۲-۳۲). تشنج نادر نیست و ممکن است جان بیمار را به خطر اندازد.

درمان ترک داروهای آرامبخش - خواب‌آور مشتمل است بر تجویز یک داروی آرامبخش - خواب‌آور طولانی‌اثر (مانند کلردیازپوکساید یا دیازپام) برای رفع علائم حاد و سپس کاهش تدریجی دوز این دارو. هم‌چنین کلونیدین یا پروپرانولول برای کاهش فعالیت بیش از حد سمپاتیک بالارزش هستند. آنتاگونیست گیرنده اپیوئید یعنی نالتروکسون، و اکامپروسات، که آنتاگونیست گیرنده‌های N - متیل - D -

روانی) به کافئین و نیکوتین از مدتی قبل شناسایی شده بود. اخیراً با مشاهده علائم و نشانه‌های ترک، شواهدی برای وابستگی به دست آمده است.

۲. ترک — ترک کافئین با بی‌حالی، تحریک‌پذیری و سردرد همراه است. اضطراب و مشکلات ذهنی در پی قطع نیکوتین، از موانع مهم ترک سیگار است. **وارنیکلین**^۱ که یک آگونیست نسبی گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین از نوع $\alpha\beta_2$ می‌باشد اثرات رضایتبخش نیکوتین را خنثی کرده و در ترک سیگار به کار می‌رود. **ریمونابانت**^۲ آگونیست گیرنده‌های کانابینوئید که برای مصرف در درمان چاقی مورد تأیید قرار گرفته در ترک سیگار مورد استفاده قرار گرفته است.

۳. مسمومیت — تظاهرات مسمومیت حاد ناشی از کافئین یا نیکوتین عبارتند از: تحریک بیش از حد CNS همراه با لرزش، بی‌خوابی و عصبانیت؛ تحریک و آریتمی‌های قلبی؛ و در مورد نیکوتین، فلج تنفسی (فصل‌های ۶ و ۷). مسمومیت شدید در اطفال کم‌سن و سالی که آدامس یا برچسب دور ریخته شده حاوی نیکوتین را بلعیده‌اند، گزارش شده است (اینها برای ترک سیگار تجویز می‌شوند).

ب) آمفتامین‌ها

۱. اثرات — آمفتامین‌ها ناقل‌های آمین‌های CNS از جمله دوپامین، نوراپی‌نفرین، و سروتونین را مهار کرده و اثرات آن‌ها را تقویت می‌کنند (فصل ۹). این داروها احساس سرخوشی و اعتماد به نفس ایجاد می‌کنند و به همین دلیل، اعتیاد به سرعت روی می‌دهد. داروهای این گروه عبارتند از: **دکستروآمفتامین و متامفتامین (Speed)** که شکل بلوری (ice) آن از راه تدخین مصرف می‌شود. اعتیاد درازمدت به دوز بالای این مواد می‌تواند یک اختلال سایکوتیک (همراه با هذیان و پارانویا) ایجاد کند که افتراق آن از اسکیزوفرنی دشوار است. علائم مسمومیت عبارتند از: برآشفته‌گی، بی‌قراری، تکیکاردی، هیپرترمی، تشدید رفلکس‌ها و احتمالاً تشنج (جدول ۲-۳۲). هیچ پادزهر اختصاصی وجود ندارد و

است. مصرف خوراکی یا تدخین (استنشاق دود) اویپوئیدها، اثرات خفیف‌تری ایجاد می‌کند و تحمل و وابستگی کندتر ظاهر می‌گردد. مسمومیت با اویپوئیدها به سرکوب تنفس و متعاقباً کما و مرگ می‌انجامد (جدول ۲-۳۲). مصرف بیش از حد را می‌توان با نالوکسان و نالمیفن داخل وریدی و حمایت تهویه‌ای درمان کرد.

ب) ترک

قطع مصرف اویپوئیدها در افرادی که وابستگی فیزیولوژیک دارند، سندرم ترک ایجاد می‌کند که علائم آن عبارتند از: افزایش ترشح اشک، آبریزش بینی، خمیازه، تعریق، ضعف، سیخ شدن موهای بدن (Cold turkey)، تهوع، استفراغ، لرزش، پُرش‌های عضلانی (Kicking the habit) و افزایش عمق و تعداد تنفس (جدول ۲-۳۲). ترک اویپوئیدها، هرچند بسیار ناخوشایند است، اما بندرت مرگبار می‌باشد (برخلاف ترک داروهای آرامبخش - خواب‌آور). درمان مشتمل است بر جایگزینی داروی غیرمجاز با یک داروی دارای تأثیر مشابه (مانند متادون) و متعاقباً کاهش تدریجی دوز. **بوپرنورفین** که یک آگونیست نسبی گیرنده‌های اپیوئیدی μ با اثر طولانی می‌باشد (نیمه عمر بیش از ۴۰ ساعت) نیز برای سرکوب علائم ترک و به عنوان درمان جایگزین در معتادان به اویپوئیدها به کار رفته است. تجویز نالوکسان به فردی که اویپوئید قوی مصرف می‌کند (ولی نه در حد مسمومیت)، می‌تواند سندرم ترک سریع‌تر و شدیدتر ایجاد کند (**ترک تسریع شده**). نوزادی که از مادر معتاد به اویپوئید متولد می‌شود، به درمان اختصاصی علائم ترک نیاز دارد.

داروهای محرک

الف) کافئین و نیکوتین

۱. اثرات — کافئین (در نوشیدنی‌ها) و نیکوتین (در فرآورده‌های تنباکو) در اکثر کشورهای غربی قانونی هستند، ولی عوارض جانبی متعددی دارند. در ایالات متحده، مصرف سیگار یکی از علل مهم و قابل‌پیشگیری مرگ و میر می‌باشد؛ مصرف سیگار، خطر بیماری‌های قلبی - عروقی، تنفسی و نئوپلاستیک را افزایش می‌دهد. اعتیاد (وابستگی

تشنج دخیل است. به علاوه، انقباض شدید عروق توسط کوکائین ممکن است به افزایش شدید فشارخون و متعاقباً انفارکتوس میوکارد و سکتۀ مغزی بیانجامد. هیچ پادزهر اختصاصی در دسترس نیست. سوءمصرف کوکائین در دوران بارداری، ناهنجاریها و مرگ جنین را افزایش می‌دهد.

۲. ترک — علائم ترک کوکائین، مشابه قطع مصرف آمفتامین است. افسردگی شدید از علائم شایع است که غالباً بیمار را به مصرف دارو وادار می‌کند. داروهای ضدافسردگی ممکن است اندیکاسیون یابد. نوزادانی که از مادران معتاد به کوکائین (یا آمفتامین) متولد می‌شوند، در معرض خطر ناهنجاری‌های مادرزادی (ضایعات قشری کیستی) قرار دارند، احتمال مرگ و میر آنها بالاتر است و احتمال وابستگی به کوکائین وجود دارد. علائم و نشانه‌های مسمومیت با محرک‌های CNS و ترک آن‌ها در جدول ۲-۳۲ ذکر شده است.

داروهای توهم‌زا

الف) فن‌سیکلیدین

داروهای آریل‌سیکلوهاگزیریل‌امین از جمله فن‌سیکلیدین (PCP، گردفرشته) و کتامین (K اختصاصی)، آنتاگونیستهای گیرنده NMDA گلوتامات هستند (فصل ۲۱). برخلاف اکثر داروهای مورد سوءمصرف این داروها هیچ تأثیری روی نورون‌های دوپامینرژیک مغز ندارند. فن‌سیکلیدین احتمالاً خطرناکترین ماده توهم‌زا است. واکنش‌های سایکوتیک در پی مصرف PCP شایع است و اختلال در قضاوت، غالباً به رفتارهای مهارنشده می‌انجامد. این دارو را باید به عنوان یک "سایکوتومیمتیک" محسوب کرد. تظاهرات مسمومیت با PCP عبارتند از: نیستاگموس افقی و عمودی، افزایش شدید فشارخون و تشنج (که ممکن است مرگبار باشد). از بنزودیازپین‌های تزریقی (مانند دیازپام، لورازپام) برای رفع برآشفگی و جلوگیری از تشنج استفاده می‌شود.

ب) داروهای متفرقه‌ی توهم‌زا

چندین دارو با تأثیر توهم‌زا قابلیت سوءمصرف دارند؛ از جمله

اقدامات حمایتی در جهت کنترل درجۀ حرارت بدن و جلوگیری از تشنج و آریتمی‌های قلبی است. سوءمصرف درازمدت آمفتامین‌ها با ظهور آرتریت نکروزان (necrotizing arteritis) همراه است که به خونریزی مغزی و نارسایی کلیوی می‌انجامد.

۲. تحمل و ترک — تحمل ممکن است قابل توجه باشد. علائم ترک عبارتند از: افزایش اشتها، خواب‌آلودگی، خستگی مفرط و افسردگی. داروهای ضدافسردگی ممکن است لازم باشند.

۳. ترکیبات مشابه آمفتامین‌ها — چند ماده مشابه آمفتامین‌ها، خواص توهم‌زا دارند. این مواد عبارتند از: ۲، ۵-دی‌متوکسی-۴-متیل‌آمفتامین ([STP]، DOM)، متیلن دی‌اکسی‌آمفتامین (MDA) و متیلن دی‌اکسی‌متامفتامین (MDMA، اکستازی). MDMA نسبت به آمفتامین روی انتقال سروتونین در CNS اثر انتخابی‌تری دارد. MDMA با انگیزۀ ارتقای روابط اجتماعی و افزایش توان جنسی ساخته شد. PET اسکن مغز معتادین به MDMA، تخلیۀ نورون‌ها در مسیرهای سروتونرژیک را نشان می‌دهد. علائم مسمومیت شامل هیپرترمی، علائم سندرم سروتونین (فصل ۳۰ را ببینید)، و تشنج می‌باشند. در مصرف‌کنندگان مزمن MDMA سندرم ترک با افسردگی طولانی‌مدت بروز می‌کند.

پ) کوکائین

۱. اثرات — کوکائین نیز که مهارکنندۀ ناقل‌های دوپامین، نوراپی‌نفرین، و سروتونین در CNS می‌باشد اثرات برجستۀ شبه‌آمفتامین (Super-speed) دارد. سوءمصرف آن در ایالات متحده رو به گسترش است که تا حدودی ناشی از دسترسی آسان به شکل باز آزاد (کراک) است که قابل تدخین می‌باشد. سرخوشی، اعتماد به نفس و هشیاری ذهنی ناشی از کوکائین، کوتاه‌مدت بوده و فرد را به ادامه مصرف تشویق می‌کند.

مسمومیت با کوکائین معمولاً با ایجاد آریتمی، تشنج یا سرکوب تنفس، به مرگ می‌انجامد (جدول ۲-۳۲). عوارض قلبی تا حدودی ناشی از مهار بازجذب نوراپی‌نفرین توسط کوکائین می‌باشد؛ تأثیر بی‌حسی موضعی کوکائین در ایجاد

در قضاوت و رفلکس‌ها است که با مصرف هم‌زمان داروهای آرامبخش - خواب‌آور (از جمله اتانول) تشدید می‌شود. اثرات درمانی بالقوه ماری‌جوآنا عبارتند از کاهش فشار داخل چشم و تأثیر ضد استفراغ. **درونابینول**^۷ (فرمولاسیونی از THC) برای مبارزه با تهوع شدید ناشی از شیمی‌درمانی سرطان به کار می‌رود. **ریمونابانت**^۸ آنتاگونیست گیرنده کانابینوئید برای استفاده در درمان چاقی مجوز گرفته است.

مواد استنشاقی

برخی گازها یا مایعات فرار، قابلیت سوء مصرف دارند، زیرا باعث سرخوشی یا مهار گسیختگی می‌شوند.

الف) هوشبرها

این گروه مشتمل است بر اکسید نیترو، کلروفورم و دی‌اتیل‌اتر. این مواد خطرناک هستند، زیرا بر قضاوت اثر می‌گذارند و باعث بیهوشی می‌شوند. استنشاق اکسید نیترو بصورت گاز خالص (بدون اکسیژن) می‌تواند خفگی و مرگ ایجاد کند. اثر به شدت قابل اشتعال است.

ب) حلال‌های صنعتی

حلال‌ها و طیف گسترده‌ای از ترکیبات فرار در محصولات صنعتی نظیر بنزین، تینرها، گازهای فشرده افشانه‌ها، انواع چسب و واکس کفش وجود دارند. به دلیل دسترسی آسان، این‌ها پرمصرف‌ترین مواد مورد سوء مصرف توسط کودکان در ابتدای نوجوانی هستند. اجزاء فعال این مواد عبارتند از: بنزن، هگزان، متیل‌اتیل‌کتون، تولوئن و تری‌کلرواتیلن. بسیاری از این مواد برای کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها، مغز استخوان و اعصاب محیطی مضر هستند و در حیوانات، آسیب مغزی ایجاد می‌کنند.

پ) نیتريت‌های آلی

آمیل نیتريت، ایزوبوتیل نیتريت و سایر نیتريت‌های آلی

لایزرژیک اسید دی‌اتیل‌آمید (LSD)، مسکالین^۱ و پسیلوسایبین^۲. هم‌چنین اسکوپولامین و سایر داروهای آنتی‌موسکارینی ممکن است اثر توهم‌زا داشته باشند. هیچ یک از این داروها تأثیری روی مسیرهای دوپامینرژیک CNS ندارند و جالب اینکه باعث وابستگی نمی‌شوند. واژه‌هایی که برای توصیف اثرات چنین داروهایی روی CNS به کار رفته عبارتند از "روان‌پریشی‌زا"^۳ و "روشن‌کننده ذهن"^۴. تأثیر روانی و ادراکی این داروها معمولاً با اثرات سوماتیک شدید، بویژه تهوع، ضعف و گزگز همراه است؛ هم‌چنین حملات پانیک ("bad trips") ممکن است روی دهد.

ماری‌جوآنا

الف) طبقه‌بندی

ماری‌جوآنا ("grass") یک واژه عمومی است که برای اجزاء تغییردهنده خلق در عصاره خام گیاه *Cannabis sativa* (شاهدانه) به کار می‌رود؛ این اجزاء عبارتند از **تتراهیدروکانابینول (THC)**، **کانابیدیول**^۵ (CBD) و **کانابینول**^۶ (CBN). **حشیش** پس از تخلیص به دست می‌آید و قوی‌تر است.

ب) کانا‌بینوئیدها

کانابینوئیدهای درون‌زاد در دستگاه عصبی مرکزی شامل آنادامید و ۲-آراشیدونیل گلیسرول از پایانه‌های پس‌سیناپسی آزاد می‌شوند و به صورت پیام‌رسان‌های عقب‌گرد، سبب مهار آزادسازی ناقل‌های مرسوم پیش‌سیناپسی از جمله دوپامین می‌شوند. گیرنده‌های این ترکیبات، «هدف» کانا‌بینوئیدهای برون‌زاد موجود در ماری‌جوآنا هستند.

پ) اثرات

اثرات ماری‌جوآنا بر CNS عبارتند از: سرخوشی، مهار گسیختگی، قهقهه، تغییر در ادراک و فرو رفتن در رؤیا. تمرکز ذهنی معمولاً دشوار است. اتساع عروق روی می‌دهد و ضربان قلب افزایش می‌یابد. معتادین معمولاً ملتحمة قرمز دارند. علائم خفیف ترک فقط در افرادی که دوز بالای ماری‌جوآنا را به مدت طولانی مصرف کرده‌اند، گزارش شده است. نگرانی اصلی در رابطه با مصرف ماری‌جوآنا، اختلال

1- mescaline

2- psilocybin

3- psychedelic

4- mind revealing

5- cannabidiol

6- cannabinol

7- Dronabinol

8- Rimonabant

عمدتاً برای "افزایش مدت" مقاربت جنسی به کار می‌روند. استنشاق نیتريت‌ها می‌تواند سرگیجه، تاکیکاردی، افت فشارخون و برافروختگی ایجاد کند. به استثناء متهموگلوبینمی، عوارض مهم اندکی گزارش شده است.

استروئیدها

در بسیاری از کشورها، از جمله ایالات متحده آمریکا، استروئیدهای آنابولیک به علت پتانسیل سوءمصرفشان تحت کنترل هستند. هدف از سوءمصرف استروئیدهای آنابولیک، تلاش برای افزایش توان و توده عضلانی است (نه سرخوشی). با این حال، مصرف بیش از حد این داروها می‌تواند عوارض رفتاری، قلبی-عروقی و عضلانی-استخوانی ایجاد کند. آکنه (گاه شدید)، بسته شدن پیش از موعد اپی‌فیزها و ظهور صفات جنسی مردانه در زنان، از عوارض آندروژنی این داروها است. اختلال عملکرد کبدی گزارش شده است. این داروها خطر انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهند. تظاهرات رفتاری عبارتند از: افزایش میل جنسی و خشونت. یک سندرم ترک توصیف شده که با خستگی و افسردگی همراه است.

حفظ چهارب: علائم و نشانه‌های عمده با داروهای

عورده مصرف افبیدی ۲۴ و ۳۱

در شرایط اورژانس تظاهرات رفتاری ناشی از مسمومیت با داروهای غیرقانونی به تشنص کمک می‌کند. به نظر شما چه علائم دیگری می‌تواند مفید باشد؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

سوالات

۱-۲: یک زن خانه‌دار ۴۲ ساله به اضطراب، علائم هراس و گاه حملات پانیک دچار شده است. بیمار از داروهای بدون نسخه برای ریتیت آلرژیک استفاده می‌کند و ۱ تا ۲ لیوان شراب هنگام شام می‌نوشد. برای بیمار، آلپرازولام تجویز شده و به مدت ۳ سال مصرف آلپرازولام ادامه داشته است (در این مدت، دوز دارو بتدریج افزایش داده شده است). اعضای خانواده بیمار، پیشرفتی در وضعیت بالینی او نمی‌بینند.

و متوجه می‌شوند که بیمار در شب دچار اختلال تکلم می‌شود. وقتی بیمار تلاش می‌کند که وابستگی خود را به دارو قطع کند، با علائم شدید ترک بستری می‌شود.

۱. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مصرف آلپرازولام در این بیمار صحیح است؟
(الف) قطع ناگهانی آلپرازولام پس از ۴ هفته سبب علائم ترک می‌شود.

(ب) سرکوب CNS با مصرف اتانول تشدید می‌شود.
(ج) آلپرازولام از داروهای کنترل شده رده IV فهرست داروهای مورد سوءاستفاده هستند که دارای قابلیت سوءمصرف پایین قلمداد می‌شوند.

(د) تحمل با مصرف مزمن هر نوع از بنزودیازپین‌ها رخ می‌دهد.

(ه) همه جملات بالا صحیح هستند.
۲. دلیل اصلی بستری این بیمار، کنترل موثر کدام مورد زیر است؟

(الف) آریتمی قلبی

(ب) دلیریوم

(ج) اختلال عملکرد کبد

(د) تشنج

(ه) هیچ کدام از موارد فوق

۳. کدام دارو که آگونیست نسبی گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین است در برنامه‌های ترک سیگار مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی ممکن است با مصرف دوز بالا تشنج بدهد؟

(الف) اکامپروسات

(ب) بوپرنورفین

(ج) نالبوفین

(د) ریمونابانت

(ه) وارنیکلین

۴. کدام یک از جملات زیر در رابطه با سوءمصرف مسکن‌های اوپیوئیدی غلط است؟

(الف) ترشح بیش از حد اشک، آبریزش بینی، خمیازه و تعریق از علائم زودرس ترک مسکن‌های اوپیوئیدی هستند.

(ب) در سندرم ترک اوپیوئیدها، کلونیدین می‌تواند به

کاهش علائم بیش فعالیت سمپاتیک کمک کند.

(ج) متادون اکثر علائم ترک هروئین را برطرف می‌کند.

(د) علائم ترک هروئین در عرض ۶ تا ۸ روز برطرف می‌شوند.

(ه) اگر نالوکسان به یک فرد معتاد به اویونید تجویز شود، علائم ترک در کمتر از ۱۵ تا ۳۰ دقیقه ظاهر خواهد شد.

۵. یک مرد جوان به دلیل مسمومیت با کوکائین، در پی تجویز داخل وریدی، به اورژانس آورده شده است. کدام یک از علائم زیر در این بیمار دیده نمی‌شود؟

(الف) برآشفتگی

(ب) برادیکاردی

(ج) هیپرترمی

(د) انفارکتوس میوکارد

(ه) تشنج

۶. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مواد توهم‌زا صحیح است؟

(الف) اتساع مردمک‌ها و تاکیکاردی از مشخصات مصرف اسکوپولامین است.

(ب) ویژگی منحصر به فرد LSD در میان مواد توهم‌زا این است که حیوانات آن را به خود تجویز می‌کنند.

(ج) مسکالین و پسیلوسایبین بر نورون‌های دوپامینرژیک مغز اثر می‌گذارند.

(د) فن‌سیکلیدین یک تراتوژن شناخته شده است.

(ه) علایم شاخص ترک وابستگی با قطع ناگهانی کتامین رخ می‌دهند.

۷. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مواد استنشاقی صحیح است؟

(الف) سرخوشی، کرختی و گزگز همراه با اختلالات بینایی و شنوایی در اکثر موارد، در پی استنشاق نیتريت‌های آلی روی می‌دهد.

(ب) متهموگلوبینمی یک عارضه شایع ناشی از استنشاق مکرر حلال‌های صنعتی است.

(ج) اکسید نیترو غالباً مورد سوءاستفاده کارکنان بیمارستانها واقع می‌شود.

(د) سوء مصرف حلال‌ها عمدتاً در کارگران صنایع پتروشیمی دیده می‌شود.

(ه) مصرف ایزوبوتیل نیتريت ممکن است باعث سردرد،

افت فشار و گرگرفتگی شود.

۸. کدام یک از علائم یا نشانه‌های زیر ممکن است در پی مصرف ماری‌جوانا دیده شود؟

(الف) برادیکاردی

(ب) قرمز شدن ملتحمه

(ج) افزایش فشارخون

(د) افزایش قابلیت روانی - حرکتی

(ه) میدریاز

۹-۱۰: یک دانشجو توسط دوستان خود به اورژانس آورده شده است. دوستان بیمار به پزشک می‌گویند که وی بعد از مصرف یک ماده، ناگهان "دیوانه" شد. بیمار برآشفته است و دلیریوم دارد. چند نفر برای آرام کردن او لازم هستند. پوست بدن گرم و عرق کرده و مردمک‌ها متسع است. صداهای شکم طبیعی است. در معاینه، تاکیکاردی، افزایش شدید فشارخون، هیپرترمی، افزایش تون عضلات و نیست‌گموس افقی و عمودی وجود دارد.

۹. بیمار به احتمال زیاد با کدام ماده مسموم شده است؟

(الف) حشیش

(ب) LSD

(ج) مسکالین

(د) مت‌آمفتامین

(ه) فن‌سیکلیدین

۱۰. درمان این بیمار احتمالاً شامل کدام یک است؟

(الف) تجویز اپی‌نفرین

(ب) قلیایی کردن ادرار برای کمک به دفع دارو

(ج) در صورت وقوع سایکوز تجویز آمی‌تریپتیلین

(د) آتروپین برای کنترل هیپرترمی

(ه) هیچ‌کدام

پاسخ‌ها

۱. دوزهای درمانی بنزودیازپین‌ها، ممکن است سبب وابستگی و علایم ترک از جمله نگرانی و برانگیختگی شوند که در چند هفته اول پس از آغاز درمان رخ می‌دهند. نظیر اغلب داروهای خواب‌آور - آرام‌بخش، بنزودیازپین‌ها خاصیت وابستگی و ایجاد تحمل دارند و

مادرزادی ایجاد نمی‌کنند. برخلاف سایر مواد توهم‌زا، در حیوانات، فن‌سیکلیدین (و نه LSD) یک اثر تشویقی مثبت برای تجویز به خود ایجاد می‌کند. واکنش‌های به هوش آمدن ممکن است پس از استفاده از کتامین رخ دهد اما اینها علایم ترک نیستند. اسکوپولامین گیرنده‌های موسکارینی را مسدود می‌کند. پاسخ گزینه "الف" می‌باشد.

۷. بیشترین موارد استنشاق حلال‌ها، در نوجوانان مذکر زیر ۱۸ سال دیده می‌شود. این امر می‌تواند منجر به سمیت اعصاب مرکزی و محیطی، آسیب کبد و کلیه، و بیماری ریوی گردد. اپیوئیدها از جمله فنتانیل و مپریدین، رایج‌ترین داروهای سوءمصرفی در پرسنل بهداشتی می‌باشند که در بیمارستان‌ها مشغول به کارند. حلالهای صنعتی به ندرت باعث متهموگلوبولینمی می‌گردند اما این مسأله (متهموگلوبولینمی) به همراه سردرد، گرگرفتگی و افت فشار ممکن است پس از مصرف زیاد نیتريت‌ها روی دهد. پاسخ گزینه "ه" است.

۸. دو تا از شاخص‌ترین نشانه‌های مصرف ماری‌جوآنا عبارتند از افزایش ضربان قلب و قرمز شدن ملتحمه. کاهش فشارخون و قابلیت‌های روانی - حرکتی دیده می‌شود. اندازه مردمک‌ها با ماری‌جوآنا تغییر نمی‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. این علائم و نشانه‌ها نشانگر مسمومیت با فن‌سیکلیدین هستند. وجود نیستاگموس افقی و عمودی علامت مسجل‌کننده این تشخیص است. پاسخ گزینه "ه" است.

۱۰. درمان مصرف بیش از حد PCP نیازمند حمایت تهویه‌ای و کنترل تشنج (با یک بنزودیازپین)، فشار خون بالا و هیپرترمی است. داروهای آنتی‌سایکوتیک (از جمله هالوپریدول) نیز برای سایکوز مؤثرند. هیچ یک از داروهای ذکر شده ارزش ندارند. آتروپین می‌تواند باعث هیپرترمی شود. فن‌سیکلیدین یک باز ضعیف است و حذف کلیوی آن با اسیدی کردن ادرار تسریع می‌شود نه قلیایی کردن آن. مقدار زیادی از فن‌سیکلیدین به معده ترشح می‌شود و لذا می‌توان با شارکول فعال یا تخلیه مداوم معده از راه بینی، به خروج دارو از بدن کمک کرد. پاسخ گزینه "ه" می‌باشد.

جزو داروهای تحت کنترل می‌باشند. سرکوب افزایشی CNS به دنبال مصرف الکل و سایر داروهای تضعیف دستگاه عصبی مرکزی رخ می‌دهد. پاسخ گزینه "ه" است. ۲. این بیمار احتمالاً در حال ترک آلپرازولام و الکل با هم است. علاوه بر علایم گفته شده، قطع ناگهانی داروی آرام‌بخش - خواب‌آور سبب هیپررفلکسی می‌شود که به تشنج و درنهایت کوما و احتمالاً مرگ می‌انجامد. خطر تشنج در صورت ترک ناگهانی و همزمان الکل بالاتر می‌رود. بسته به شدت علایم، درمان اولیه ممکن است نیازمند تزریق دیازپام یا لورازپام باشد که لورازپام اغلب در اختلال عملکرد کبد ترجیح داده می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۳. آکامپروسات آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA گلوتامات می‌باشد که به همراه مشاوره در برنامه‌های درمانی ترک الکل مورد استفاده قرار می‌گیرد. وارنیکلین اثرات رضایتبخش نیکوتین را خنثی می‌کند و در برنامه‌های ترک سیگار کاربرد دارد. با این حال، این دارو ممکن است تغییرات روانی ایجاد کند و در دوز بالا سبب تشنج گردد. پاسخ گزینه "ه" می‌باشد.

۴. علائم ترک اپیوئید معمولاً در عرض ۶ تا ۸ ساعت ظاهر می‌شود و مرحله حاد ممکن است ۶ تا ۸ روز طول بکشد. با این حال، در رابطه با ترک هروئین، مرحله دوم ترک که با برادیکاردی، افت فشارخون، هیپوترمی و میدریاز همراه است، ممکن است ۲۶ تا ۳۰ هفته طول بکشد. متادون در سم‌زدایی هروئین به کار می‌رود، زیرا یک آگونیست قوی است، فراهمی‌زیستی خوراکی بالایی دارد، و نیمه‌عمر آن نسبتاً طولانی است. پاسخ گزینه "د" است.

۵. مسمومیت با آمفتامین‌ها و کوکائین علائم مشترک متعددی دارند. با این حال، به دلیل این‌که کوکائین برداشت نورایی‌نفرین از پایانه‌های عصبی سمپاتیک را مهار می‌کند، عوارض قلبی آن بیشتر است. تاکیکاردی یک قانون است و احتمال آریتمی، سکته قلبی یا سکته مغزی وجود دارد. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. پسیلوسایبین، مسکالین و LSD اثرات مشابه مرکزی (از طریق سیستم سروتونرژیک) و محیطی (مقلد سمپاتیک) دارند اما هیچ اثری روی گیرنده‌های دوپامینرژیک در CNS ندارند. هیچ‌یک از مواد توهم‌زا، ناهنجاری

پاسخ حفظ مهارت: علائم و نشانه‌های مسمومیت با داروهای مورد سوء مصرف (فصل‌های ۲۲ و ۳۱ را ببینید)

علائمی که به سادگی در مسمومیت با این داروها قابل تشخیص هستند، عبارتند از: تغییرات ضربان قلب، فشارخون، تنفس، درجه حرارت بدن، تعریق، علائم روده‌ای، و پاسخ مردمک. به عنوان مثال، تاکیکاردی، افزایش فشارخون، افزایش درجه حرارت بدن، کاهش صداهای روده‌ای، و میریاز، از علائم شایع مسمومیت با محرک‌های CNS است (از جمله آمفتامین‌ها، کوکائین، و اکثر مواد توهم‌زا).

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- مهم‌ترین داروهایی را که سوء مصرف می‌شوند، شرح دهید.
 - مهم‌ترین علائم و نشانه‌های مسمومیت و ترک محرک‌های CNS، مسکن‌های اپیوئیدی، و داروهای آرامبخش - خواب‌آور (از جمله اتانول) را توضیح دهید.
 - اصول کلی درمان مسمومیت با داروهایی که به طور شایع مورد سوء مصرف واقع می‌شوند را شرح دهید.
 - علل اصلی احتمالی مرگ ناشی از این داروهایی که به طور شایع سوء مصرف می‌شوند را بیان کنید.

جدول خلاصه داروها: داروهایی که برای درمان وابستگی و اعتیاد به کار می‌روند

گروه	سازوکار اثر	اثرات	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، مداخلات
آنتاگونیست‌های اپیوئید				
نالوکسان نالترکان	آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئید	معکوس کردن یا مسدود ساختن اثرات اپیوئیدها	نالوکسان: در درمان بیش مصرف اپیوئیدها نالترکان: درمان الکلیسم	نالوکسان: نیمه عمر کوتاه (۱ تا ۲ ساعت) نالترکان: نیمه عمر شبیه مورفین (۴ ساعت)
اپیوئیدهای صنعتی				
متادون	آگونیست آهسته‌اثر در گیرنده‌های اپیوئیدی μ	اثرات حاد شبیه مورفین	جایگزین درمانی برای معتادان به اپیوئیدها	نیمه عمر متغیر سمیت: مشابه مورفین، اثرات حاد و مزمن از جمله سندرم ترک
آگونیست نسبی گیرنده μ				
بوپرنورفین	آگونیست نسبی گیرنده‌های اپیوئیدی μ	اثرات حاد مورفین و سایر اپیوئیدهای قوی را تضعیف می‌کند	جایگزین درمانی برای معتادان به اپیوئیدها	نیمه عمر طولانی (بیش از ۴۰ ساعت)؛ با نالورفین ترکیب می‌شود تا مانع استفاده غیرمجاز به صورت وریدی گردد
آگونیست نسبی گیرنده نیکوتینی				
وارنیکلین	آگونیست گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین	اثرات رضایتبخش نیکوتین را خنثی می‌کند	ترک سیگار	تهوع و استفراغ، تغییرات روانی، تشنج در دوزهای بالا
بنزودیازپین‌ها				
اکسازپام لورازپام	تغییر دهنده‌های گیرنده GABA _A	افزایش عملکرد GABA در CNS	علائم ترک ناشی از قطع الکل و سایر آرام‌بخش - خواب‌آورها از جمله تشنج را کاهش می‌دهد	نیمه عمر ۴ تا ۱۵ ساعت؛ کینتیک لورازپام تحت تأثیر اختلال عملکرد کبد قرار نمی‌گیرد
آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA				
آکامپروسات	آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA گلوتامات	ممکن است تغییرپذیری (plasticity) سیناپسی را مسدود کند	درمان الکلیسم (همراه با مشاوره)	حساسیت، آریتمی، اثرات متغیر روی فشارخون، سردرد، و ناتوانی جنسی؛ توهم در سالمندان
آگونیست‌های گیرنده کانابینوئید				
ریموناپانت	آگونیست گیرنده‌های CB1	رهاسازی GABA و گلوتامات در CNS را کاهش می‌دهد	درمان چاقی؛ کاربرد در ترک سیگار	افسردگی عمده؛ افزایش خطر خودکشی

بخش ۶ داروهای مؤثر بر خون، التهاب، و فقرس

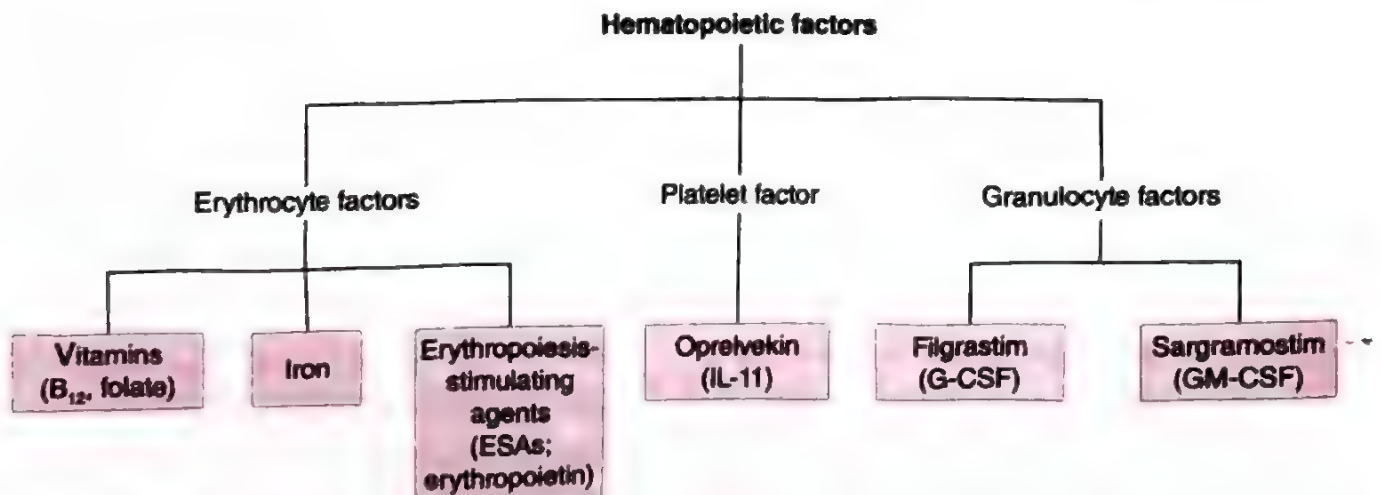
فصل

۳۳

داروهای مؤثر در سیتوپنی‌ها؛

فاکتورهای رشد خونساز

سلولهای خونی نقش مهمی را در اکسیژن‌رسانی به بافتها، فرایند انعقاد، محافظت در برابر عوامل عفونی، و ترمیم بافتها ایفا می‌کنند. کمبود سلولهای خونی رخ داد شایعی است که می‌تواند اثرات مهمی در پی داشته باشد. شایعترین علت کمبود گویچه‌های سرخ یا کم‌خونی، کاهش سطح آهن، ویتامین B₁₂ یا اسیدفولیک است، یعنی موادی که برای تولید طبیعی گویچه‌های سرخ ضروری هستند. درمان دارویی این انواع کم‌خونی معمولاً با جایگزینی موادی که کاهش یافته، میسر است. یک درمان جایگزین برای برخی انواع کم‌خونی و برای درمان کمبود سایر سلولهای خونی، تجویز فاکتورهای رشد خونساز نو ترکیب است که تولید تبارهای مختلف سلولهای خونی را تحریک و عملکرد سلولهای خونی را تنظیم می‌کند.



واژه‌های کلیدی

کوبالامین	ویتامین B ₁₂
ESA	عوامل محرک خونسازی
ساخت dTMP	مجموعه‌ای از واکنشهای بیوشیمیایی که دئوکسی تیمیدیلات (dTMP) یعنی یکی از اجزای اصلی ساخت DNA را تولید می‌کنند. این چرخه نیازمند تبدیل دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات توسط آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز است (شکل ۱-۳۳).
G-CSF	فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت. یک فاکتور رشد خونساز که تولید و عملکرد نوتروفیل‌ها را تنظیم می‌کند.
GM-CSF	فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-ماکروفاژ. یک فاکتور رشد خونساز که تولید گرانولوسیتها (بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، و نوتروفیل‌ها) و سایر سلولهای میلوئید را تنظیم می‌کند.
هموکروماتوز	وضعیت فزونی مزمن آهن کل بدن که به علت اختلالات مادرزادی جذب آهن یا تزریق مکرر خون در درمان انواع خاص اختلالات همولیتیک (نظیر تالاسمی ماژور) رخ می‌دهد.
کم‌خونی مگالوبلاستیک	کاهش هموگلوبین و اریتروسیت‌های خون همراه با بزرگی غیرطبیعی گویچه‌های سرخ که در اثر کمبود فولات یا ویتامین B ₁₂ روی می‌دهد.
کم‌خونی میکروسیتیک	کاهش هموگلوبین و گویچه‌های سرخ خون همراه با کاهش اندازه آن‌ها. اغلب در اثر کمبود آهن روی می‌دهد.
نوتروپنی	کاهش غیرطبیعی تعداد نوتروفیل‌های خون؛ احتمال عفونت شدید در افراد مبتلا به نوتروپنی افزایش می‌یابد.
کم‌خونی بدخیم	نوعی کم‌خونی مگالوبلاستیک که در اثر کمبود فاکتور داخلی روی می‌دهد. فاکتور داخلی یک پروتئین است که در سلولهای مخاطی معده تولید می‌شود و برای جذب ویتامین B ₁₂ از روده لازم است.
ترومبوسیتوپنی	کاهش غیرطبیعی تعداد پلاکتهای خون؛ خطر خونریزی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی وجود دارد.

کمبودهای سلول‌های خونی

الف) کم‌خونی‌های ناشی از کمبود آهن و ویتامین

کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک که در اثر کمبود آهن ایجاد می‌شود، شایع‌ترین نوع کم‌خونی است. کم‌خونی مگالوبلاستیک در اثر کمبود ویتامین B₁₂ یا اسید فولیک روی می‌دهد که این دو کوفاکتور، برای بلوغ طبیعی گویچه‌های سرخ خون لازم هستند. کم‌خونی بدخیم که شایع‌ترین نوع کم‌خونی ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ است، در اثر اشکال در ساخت فاکتور داخلی روی می‌دهد که این پروتئین برای جذب مؤثر ویتامین B₁₂ غذایی لازم است؛ همچنین کم‌خونی بدخیم ممکن است در پی جراحی و برداشتن بخشی از معده که فاکتور داخلی را ترشح می‌کند، روی دهد.

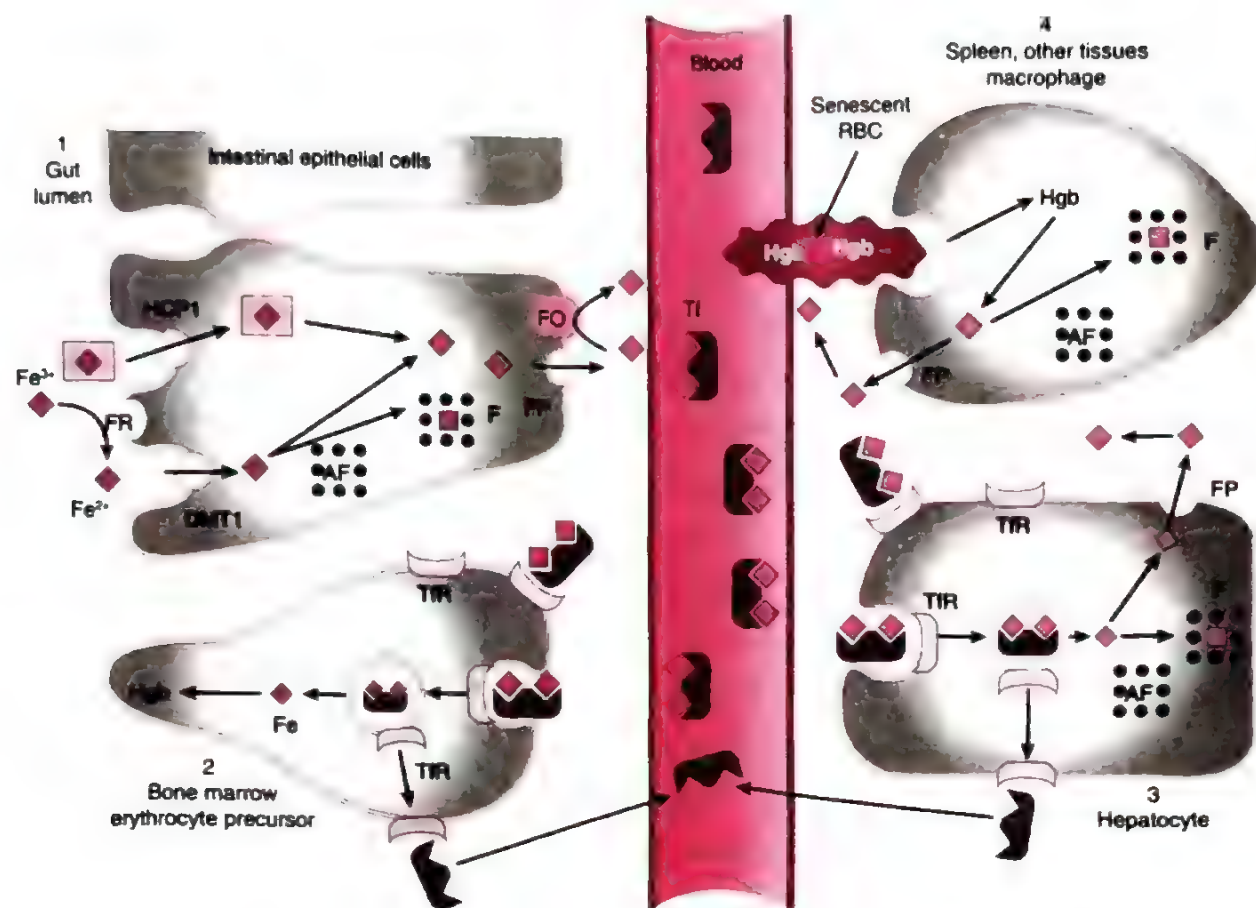
ب) سایر کمبودهای سلول‌های خونی

کاهش تعداد تبارهای مختلف سلول‌های خونی ممکن است نشانه‌ای از یک بیماری یا عارضه جانبی پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی سرطان باشد. امروزه با ساخت فاکتورهای رشد خون‌ساز (به کمک DNA نوترکیب)، تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به کمبود اریتروسیت، نوتروفیل و پلاکت را می‌توان درمان کرد. همچنین برخی از فاکتورهای رشد، در پیوند سلول بنیادی نقش مهمی ایفا می‌کنند.

آهن

الف) نقش آهن

آهن عنصر فلزی اساسی در هم است. مولکول هم، مسئول حمل اکسیژن در خون است. هرچند بخش اعظم آهن در هموگلوبین یافت می‌شود، بخش مهمی از آن به



شکل ۱-۳۳. جذب، انتقال، و ذخیره‌سازی آهن. سلول‌های اپی‌تلیال روده آهن معدنی (inorganic) را فعالانه توسط ناقل فلز دوظرفیتی (DMT1) و آهن هم را توسط پروتئین ناقل هم شماره ۱ (HCP1) جذب می‌کنند. (۱) آهنی که جذب شده یا از آهن هم به داخل روده‌ها رها می‌گردد (قسمت ۱)، فعالانه توسط فروپورتین (FP) به خون انتقال داده شده یا با آپوفرتین (AF) کمپلکس تشکیل داده و به شکل فریتین ذخیره می‌گردد. آهن در خون توسط ترانسفرین (Tf) به پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان جهت تولید هموگلوبین (Hb) منتقل می‌شود (قسمت ۲) و یا به سلول‌های کبدی رفته و به صورت فریتین در آنها ذخیره می‌گردد (قسمت ۳). مجموعه آهن - ترانسفرین به گیرنده‌های ترانسفرین (TfR) در پیش‌سازهای اریتروئید و سلول‌های کبدی اتصال یافته، وارد آنها می‌گردد. پس از آزادسازی آهن، مجموعه TfR-Tf وارد غشای پلاسمایی شده و Tf آزاد می‌شود. ماکروفاژهای فاگوسیت‌کننده اریتروسیت‌های مسن (RBC) آهن را از هموگلوبین RBC آزاد نموده و یا آن را انتقال داده یا به صورت فریتین ذخیره می‌کنند. (۴) سلول‌های کبدی مکانیسم‌های متعددی را برای جذب و ذخیره آهن به صورت فریتین به کار می‌گیرند. FO، فرواکسیداز؛ FP، فروپورتین؛ FR، فری‌ردوکتاز.

بالای آن بسیار سمی هستند. در نتیجه، یک مجموعه پیچیده برای جذب، انتقال و ذخیره آهن آزاد وجود دارد (شکل ۱-۳۳). از آنجا که هیچ مکانیسمی برای دفع مؤثر آهن وجود ندارد، تنظیم محتوای آهن بدن با تنظیم جذب روده‌ای رخ می‌دهد.

۱. جذب - آهن رژیم غذایی به شکل هم و یون فرو (Fe^{2+}) توسط ناقل‌های ویژه آهن بر سطح لومینال سلول‌های اپی‌تلیال روده برداشته می‌شود (شکل ۱-۳۳).

ترانسفرین (یک پروتئین انتقالی) و به فریتین (یک پروتئین ذخیره‌ای) متصل است. کمبود آهن در زنان (به دلیل خونریزی قاعدگی) و در گیاه‌خواران یا افراد مبتلا به سوءتغذیه (به دلیل کمبود آهن در رژیم غذایی) شایع‌تر است. نیاز به آهن در اطفال و زنان باردار افزایش می‌یابد.

ب) تنظیم ذخایر آهن

با این که آهن یک یون ضروری محسوب می‌شود، مقادیر

آهن داخل سلول روده‌ای یا به شکل فریتین ذخیره می‌شود یا یون فرو از خلال غشای قاعده‌ای - جانبی توسط فروپورتین منتقل شده و توسط نوعی فروکسیداز به آهن فریک (Fe^{3+}) اکسید می‌شود (شکل ۱-۳۳).

۲. انتقال و ذخیره‌سازی - آهن فریک در مجموعه‌ای به همراه ترانسفرین منتقل می‌شود (شکل ۱-۳۳). آهن اضافی به شکل متصل با پروتئین در سلول‌های اپی‌تلیال روده، ماکروفاژها، و سلول‌های کبدی ذخیره شده و در موارد اضافه‌بار شدید در سلول‌های پارانشیمی پوست، قلب، و سایر اندام‌ها اندوخته می‌شود.

۳. حذف - مقدار ناچیزی از آهن از طریق عرق، بزاق و تفلس سلول‌های پوست و مخاط روده از بدن دفع می‌شود.

پ) کاربرد بالینی

پیشگیری یا درمان کم‌خونی فقر آهن، تنها مورد برای تجویز آهن است. فقر آهن را می‌توان با توجه به تغییرات گویچه‌های سرخ خون (کاهش اندازه سلول‌ها به دلیل کاهش محتوای هموگلوبین) و اندازه‌گیری ذخایر آهن در سرم و مغز استخوان تشخیص داد. این بیماری با تجویز مکمل آهن فرو در رژیم غذایی به اشکال فروس سولفات، فروس گلوکونات، یا فروس فومارات درمان می‌شود. در موارد خاص، درمان به صورت تزریق یک هسته آهن اُکسی‌هیدروکسید که با هسته‌ای از کربوهیدرات احاطه شده میسر است. اشکال تزریقی آهن شامل آهن دکستران، کمپلکس گلوکونات فریک سدیم، و آهن سوکروز می‌باشند. در کم‌خونی‌های همولیتیک نباید آهن تجویز کرد زیرا ذخایر آهن در این نوع کم‌خونی افزایش می‌یابد (نه کاهش). فروموکسیتول یک نانو ذره‌ی اکسید آهن فوق مغناطیسی است که با کربوهیدرات پوشیده است. فروموکسیتول ممکن است با مطالعات MRI تداخل داشته باشد. بنابراین MRI باید قبل از درمان با فروموکسیتول انجام شود.

ت) مسمومیت با آهن (فصل ۵۷ را نیز ببینید)

۱. علائم و نشانه‌ها - اغلب موارد مسمومیت حاد آهن در در

اطفال روی می‌دهد و معمولاً ناشی از مصرف اتفاقی قرص‌های مکمل آهن می‌باشد. برحسب دوز، گاستروآنتریت، نکروزان، شوک، اسیدوز متابولیک، کما و مرگ ممکن است رخ دهد. مسمومیت مزمن با آهن که هموکروماتوز نامیده می‌شود، به اعضای ذخیره‌کننده آهن اضافه (قلب، کبد و لوزالمعده) آسیب می‌رساند. هموکروماتوز غالباً در افرادی که به علت نقص ژنتیکی دچار جذب غیرطبیعی آهن هستند و یا به دنبال انتقال خون مکرر به منظور درمان اختلالات همولیتیک آهن فراوانی دریافت می‌کنند (نظیر تالاسمی ماژور)، رخ می‌دهد.

۲. درمان مسمومیت حاد آهن - درمان فوری باید انجام شود که مشتمل است بر خارج کردن قرص‌های جذب‌نشده از دستگاه گوارش، اصلاح اختلالات اسید - باز و الکترولیت‌ها، و تجویز دفروکسامین تزریقی (که آهن‌گیر گردش خون است). شارکول فعال در مجرای گوارشی به آهن متصل نمی‌شود و بنابراین موثر نمی‌باشد.

۳. درمان مسمومیت مزمن آهن - درمان هموکروماتوز ارثی معمولاً فصد خون^۱ است. هموکروماتوزی که به علت انتقال خون مکرر رخ می‌دهد با تجویز تزریقی آهن‌گیرهایی از جمله دفروکسامین یا داروی جدیدتری به نام دفراسیروکس^۲ درمان می‌شود.

ویتامین B_{12}

الف) نقش ویتامین B_{12}

ویتامین B_{12} (کوبالامین) یک مولکول حاوی کبالت است که (به همراه اسید فولیک) به عنوان کوفاکتور در انتقال واحدهای تک‌کربنه عمل می‌کند (یکی از مراحل ضروری برای ساخت DNA). اختلال در ساخت DNA، تمام سلول‌ها را گرفتار می‌کند، ولی از آنجایی که گویچه‌های سرخ خون باید پیوسته تولید شوند، کمبود ویتامین B_{12} یا اسید فولیک در ابتدا به شکل کم‌خونی بارز می‌گردد. به علاوه، یک تابلوی مهم کمبود ویتامین B_{12} اختلالات عصبی است که

1- phlebotomy

2- deferasirox

این‌که اکثر قریب به اتفاق کم‌خونی‌های ناشی از کمبود ویتامین B_{12} ، به اختلال در جذب بازمی‌گردد، درمان باید با تجویز ویتامین B_{12} تزریقی باشد. هیچ یک از اشکال ویتامین B_{12} ، سمیت قابل توجهی ندارند.

اسید فولیک

الف) نقش اسید فولیک

اسید فولیک (همانند ویتامین B_{12}) برای ساخت DNA لازم است و کمبود آن معمولاً به شکل کم‌خونی مگالوبلاستیک ظاهر می‌گردد. به علاوه، کمبود اسید فولیک در طول بارداری، خطر ایجاد نقایص لوله عصبی را در جنین افزایش می‌دهد.

ب) فارماکوکینتیک

اسید فولیک به آسانی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. ذخیره آن در بدن چندان زیاد نیست، و لذا کاهش آن در رژیم غذایی، کم‌خونی را در عرض چند ماه ایجاد می‌کند.

پ) فارماکودینامیک

اسید فولیک توسط دی‌هیدروفولات ردوکتاز به تتراهیدروفولات مبدل می‌شود (بخش سوم در شکل ۲-۳۳). مجموعه‌ای از واکنش‌های مهم که تتراهیدروفولات دی‌هیدروفولات در آن نقش دارند، "چرخه dTMP" را می‌سازد (شکل ۲-۳۳، بخش دوم) که dTMP لازم برای ساخت DNA را تأمین می‌کند. سلول‌های دارای سرعت تقسیم زیاد، به شدت به کمبود اسیدفولیک حساس هستند. به همین دلیل، داروهای ضدفولات در درمان عفونت‌ها و سرطان‌های مختلف مفید هستند.

ت) کاربرد بالینی و عوارض

مهم‌ترین دلیل کمبود اسید فولیک، کاهش آن در رژیم غذایی یا سوءجذب است. کم‌خونی ناشی از کمبود اسید فولیک، با تجویز اسید فولیک خوراکی، به آسانی قابل درمان است. چون کمبود اسید فولیک در مادر با افزایش خطر نقایص لوله عصبی همراه است تجویز مکمل اسید فولیک قبل و در طی بارداری توصیه می‌شود. تجویز اسید فولیک

اگر فوراً درمان نشود، برگشت‌پذیر نخواهد بود.

ب) فارماکوکینتیک

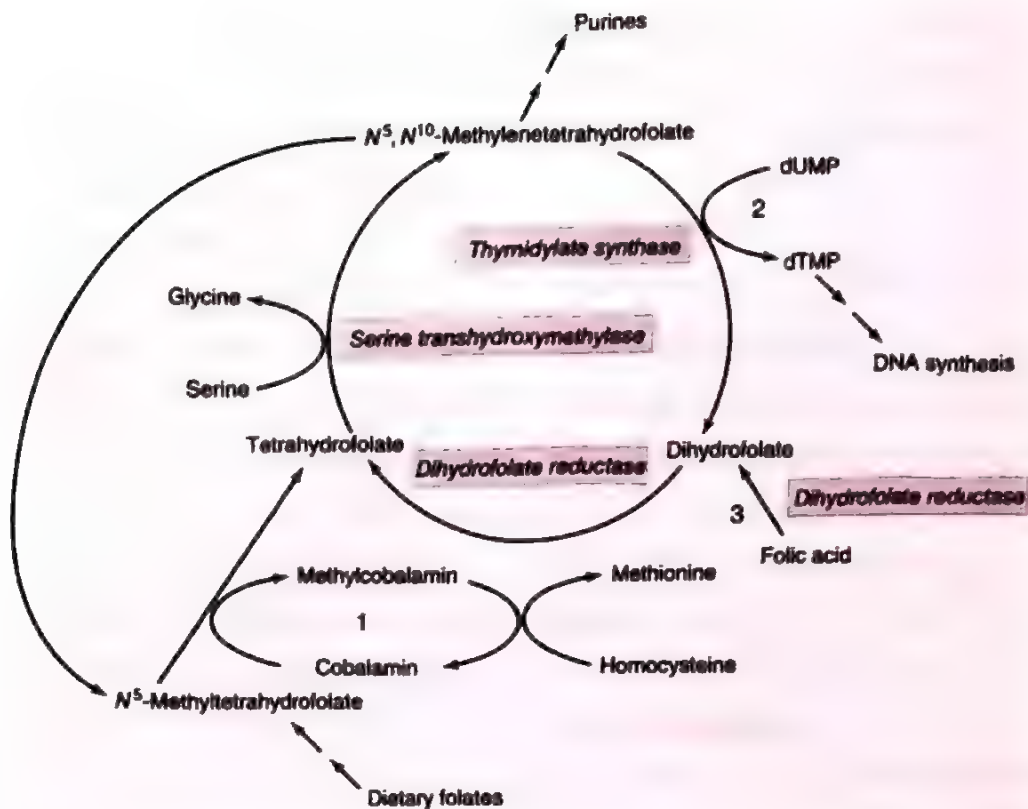
ویتامین B_{12} فقط توسط باکتری‌ها ساخته می‌شود (هیچ یک از ارگانیسم‌های چند سلولی نمی‌توانند این ویتامین را بسازند). این ویتامین در بسیاری از غذاها وجود دارد و در حضور فاکتور داخلی از دستگاه گوارش جذب می‌شود؛ سلول‌های پاریتال معده، فاکتور داخلی را تولید می‌کنند. انتقال آن در پلاسما در اتصال با ترانس‌کوبالامین II صورت می‌گیرد. مقدار زیادی ویتامین B_{12} در کبد ذخیره می‌شود؛ یک انسان سالم، ۵ سال ذخیره این ویتامین را دارد. ۲ شکل در دسترس ویتامین B_{12} ، سیانوکوبالامین و هیدروکسوکوبالامین، فارماکوکینتیک مشابه دارند، ولی هیدروکسوکوبالامین نیمه‌عمر طولانی‌تری در گردش خون دارد.

پ) فارماکودینامیک

ویتامین B_{12} برای دو واکنش در بدن، ضروری است: تبدیل متیل مالونیل - CoA به سوکسینیل - CoA و تبدیل هموسیستئین به متیونین. واکنش دوم با متابولیسم اسید فولیک و ساخت دئوکسی‌تیمیدیلات (dTMP؛ قسمت دوم در شکل ۲-۳۳) که یک پیش‌ساز لازم برای ساخت DNA است، ارتباط دارد. در کمبود ویتامین B_{12} ، فولات به شکل N^5 - متیل تتراهیدروفولات تجمع می‌یابد؛ ذخیره تتراهیدروفولات پایان می‌یابد؛ و سرعت تولید گویچه‌های سرخ خون کاهش پیدا می‌کند. تجویز اسیدفولیک به بیماران مبتلا به کمبود ویتامین B_{12} ، ذخیره تتراهیدروفولات را تأمین می‌کند (قسمت سوم در شکل ۲-۳۳) و کم‌خونی را بصورت نسبی یا کامل اصلاح می‌کند. با این حال، تجویز اسید فولیک از خارج از بدن نمی‌تواند اختلالات عصبی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} را اصلاح کند.

ت) کاربرد بالینی و مسمومیت

دو شکل در دسترس ویتامین B_{12} یعنی هیدروکسو کوبالامین و سیانوکوبالامین اثرات مشابه دارند. کاربرد اصلی آن‌ها در درمان کم‌خونی بدخیم است (خواه با روند طبیعی ایجاد شده باشد یا بعد از برداشتن بخشی از معده). با توجه به



شکل ۲-۳. واکنش‌های آنزیمی که فولات مصرف می‌کنند. قسمت ۱: واکنش وابسته به ویتامین B₁₂ که در اثر آن، بخش اعظم فولات غذایی به استخر کوفاکتور تتراهیدروفولات وارد شده و در افراد مبتلا به کمبود ویتامین B₁₂، به "دام فولات" تبدیل می‌شود. قسمت ۲: چرخه dTMP. قسمت ۳: مسیری که توسط آن، فولات به استخر تتراهیدروفولات وارد می‌شود. پیکان‌های دوگانه نشانگر مسیرهایی است که بیش از یک مرحله بینابینی دارند.

حفظ مهارت: راه‌های تجویز (فصل ۶ را ببینید)

تمام فاکتورهای رشد خون‌ساز نوترکیب که برای کاربرد بالینی تأیید شده‌اند باید از راه تزریقی تجویز شوند. چرا این فاکتورها را نمی‌توان از راه گوارشی تجویز کرد؟ سه طریقه تجویز که نیازمند تزریق می‌باشند کدامند؟ این سه راه را از نظر زمان آغاز و مدت اثر دارو و خطر عوارض جانبی، مقایسه کنید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه نمایید.

الف) عوامل محرک خونسازی (اریتروپوئز) (ESAs)

اریتروپوئتین توسط کلیه‌ها تولید می‌شود؛ کاهش ساخت آن، علت کم‌خونی در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی است.

می‌تواند کم‌خونی (اما نه اختلالات عصبی) ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ را اصلاح کند. بنابراین پزشک باید قبل از این‌که صرفاً از اسید فولیک برای درمان کم‌خونی مگالوبلاستیک استفاده کند، کمبود ویتامین B₁₂ را رد کند. اسید فولیک هیچ سمیت شناخته شده ندارد.

فاکتورهای رشد خون‌ساز

بیش از ۱۲ هورمون گلیکوپروتئینی کشف شده، که در تمایز و بلوغ سلول‌های بنیادین مغز استخوان نقش دارند. چندین فاکتور رشد که با فن‌آوری DNA نوترکیب تولید شده‌اند، برای درمان بیماران مبتلا به کمبود سلول‌های خونی، از FDA مجوز گرفته‌اند.

حرکت درآورنده سلولهای بنیادی خونساز یعنی Plerixafor استفاده کرد. Plerixafor مهارکننده گیرنده کموکین 4-CXC (CXCR4) است. G-CSF برای افزایش تعداد سلولهای بنیادی در خون محیطی و استفاده از آنها در پیوند اتولوگ و آلونژیک تجویز می‌شود. سمیت G-CSF ناچیز است، گرچه در برخی بیماران، دردهای استخوانی ایجاد می‌کند. GM-CSF می‌تواند عوارض شدیدتری نظیر تب، دردهای مفصلی، و آسیب مویرگ‌ها همراه با ادم ایجاد کند. واکنش‌های آلرژیک نادر است. پگ‌فیلگراستیم^۴ یک فرآورده کنژوگه کووالان فیلگراستیم و شکلی از پلی‌اتیلن گلیکول است که نیمه‌عمر بسیار طولانی‌تری نسبت به G-CSF نوترکیب دارد. لنوگراستیم^۵ که بصورت گسترده در اروپا استفاده می‌شود، شکل گلیکوزیله G-CSF نوترکیب است.

پ) فاکتورهای رشد مگاکاریوسیت

اوپرلوکین^۶ (IL-11) رشد پیش‌سازهای مگاکاریوسیتی ابتدایی را تحریک می‌کند و در نتیجه، تعداد پلاکت‌های محیطی افزایش می‌یابد. IL-11 در بیمارانی تجویز می‌شود که قبلاً یک بار در پی یک دوره شیمی‌درمانی سرطان، به ترومبوسیتوپنی دچار شده‌اند. در چنین بیمارانی، تجویز آن می‌تواند نیاز به تجویز پلاکت را کاهش دهد. شایع‌ترین عوارض جانبی IL-11 عبارتند از: خستگی، سردرد، سرگیجه، و احتباس مایع.

رومی‌پلوستیم^۷، یک آگونیست گیرنده ترومبوپوئیتین با ساختار پپتیدی جدید است، که بصورت زیرجلدی برای بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن ایدیوپاتیک که به سایر درمانها پاسخ نداده‌اند، تجویز می‌شود. Eltrombopag یک آگونیست خوراکی گیرنده ترومبوپوئیتین است که برای بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی مزمن ایدیوپاتیک و مقاوم به سایر درمانها استفاده می‌شود. خطر بروز خونریزی و سمیت کبدی، استفاده از داروی eltrombopag را فقط محدود به پزشکان و بیماران ثبت شده کرده است.

اریتروپوئیتین با فعال کردن گیرنده‌های اختصاصی در پیش‌سازهای اریتروئید مغز استخوان، تولید گویچه‌های سرخ و آزادسازی آنها از مغز استخوان را افزایش می‌دهد.

عوامل محرک خونسازی به طور رایج برای درمان کم‌خونی همراه با نارسایی کلیه تجویز می‌شوند و گهگاه در بیماران مبتلا به سایر اشکال کم‌خونی (مثل اختلالات اولیه مغز استخوان یا آنمی ثانویه به شیمی‌درمانی یا درمان HIV، پیوند مغز استخوان، AIDS یا سرطان) نیز مؤثر هستند. یک جایگزین دار به پویتین آلفا^۱ شکل گلیکوزیله اریتروپوئیتین است که نیمه‌عمر بسیار طولانی‌تر دارد. متوکسی‌پلی‌اتیلن گلیکول - اپوئیتین بتا یک شکل طولانی‌اثر اریتروپوئیتین است که یک یا دو بار در ماه قابل تزریق می‌باشد.

شایع‌ترین عوارض درمان با اریتروپوئیتین عبارتند از افزایش فشارخون و ترومبوز. غلظت هموگلوبین سرم در بیمارانی که تحت درمان با اریتروپوئیتین قرار دارند نباید بالاتر از ۱۲g/dL برود چون غلظت‌های بالاتر از این مقدار با افزایش میزان مرگ و میر و حوادث قلبی - عروقی همراه بوده است.

ب) فاکتورهای رشد میلوئید

فیلگراستیم^۲ (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت؛ G-CSF) و سارگراموستیم^۳ (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ؛ GM-CSF) تولید و عملکرد نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهند. GM-CSF تولید سایر پیش‌سازهای میلوئید و مگاکاریوسیت را نیز افزایش می‌دهد. G-CSF و به درجات کمتر GM-CSF، سلول‌های بنیادی هماتوپوئیک را حرکت می‌دهند (غلظت آنها در خون محیطی را افزایش می‌دهند).

هر دو فاکتور رشد برای تسریع ساخت نوتروفیل‌ها بعد از شیمی‌درمانی سرطان و درمان سایر انواع نوتروپنی ثانویه و اولیه (مانند کم‌خونی آپلاستیک، نوتروپنی مادرزادی) به کار می‌روند. وقتی G-CSF بلافاصله بعد از پیوند سلول بنیادی اتولوگ تجویز شود، زمان گرفتن پیوند و مدت نوتروپنی کاهش می‌یابد. در بیماران مبتلا به میلوم متعدد یا لنفوم غیرهوچکین که به تجویز G-CSF به تنهایی پاسخ ضعیف می‌دهند، می‌توان G-CSF را همراه با یک داروی جدید به

1- darbepoetin alfa

3- sargramostim

5- lenograstim

7- romiplostim

2- filgrastim

4- pegfilgrastim

6- oprelvekin

سوالات

۱-۴: یک زن باردار ۲۳ ساله برای ارزیابی کم‌خونی توسط متخصص زنان ارجاع شده است. بیمار در ماه چهارم بارداری است و سابقه کم‌خونی در گذشته ندارد؛ پدر بزرگ بیمار کم‌خونی بدخیم داشته است. هموگلوبین بیمار 10 g/dL است (طیف طبیعی 16 g/dL - 12).

۱. اگر این زن کم‌خونی ماکروسیتیک، افزایش غلظت سرمی ترانسفرین، و غلظت سرمی طبیعی ویتامین B_{12} داشته باشد، محتمل‌ترین علت کم‌خونی او کمبود کدام یک از مواد زیر است؟

الف) کوبالامین

ب) اریتروپویتین

ج) اسید فولیک

د) فاکتور داخلی

ه) آهن

۲. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داد که این بیمار به کم‌خونی ماکروسیتیک دچار نبوده، بلکه مشکل او کم‌خونی میکروسیتیک است. بهترین شیوه درمان کم‌خونی نرموسیتیک یا کم‌خونی میکروسیتیک خفیف در دوران بارداری کدام است؟

الف) رژیم غذایی پر فیبر

ب) تزریق اریتروپویتین

ج) قرص سولفات آهن

د) مکمل اسید فولیک

ه) تزریق هیدروکسوکوبالامین

۳. اگر این بیمار یک کودک در منزل دارد و مکمل‌های حاوی آهن در دوره پره‌ناتال دریافت می‌کند باید بداند که این مکمل‌ها یک منبع شایع مسمومیت اتفاقی در کودکان خردسال هستند و به او توصیه شود که این قرص‌ها را خارج از دسترس کودک خود قرار دهد. عوارض همراه با مسمومیت حاد آن شامل کدام یک است؟

الف) سرگیجه، افزایش فشارخون، خونریزی مغزی

ب) هیپرترمی، دلیریوم، کوما

ج) افت فشارخون، آریتمی قلبی، تشنج

د) گاستروانتریت نکروزان، شوک، اسیدوز متابولیک

ه) آسیب شدید کبد، آنسفالیت، کوما

۴. کودک ذکر شده در سؤال قبلی مکمل‌های حاوی آهن را

خورده است. چه درمان فوری‌ای لازم است؟ تصحیح اختلالات اسید-باز و الکترولیت و...

الف) شارکول فعال

ب) دفراسیروکس

ج) دفروکسامین

د) دانترولن وریدی

۵. یک مرد ۴۵ ساله مبتلا به سرطان معده تحت جراحی برداشت تومور قرار گرفته است. پس از جراحی او دچار آنمی مگالوبلاستیک شده است. آنمی وی به علت کمبود X است و می‌تواند با Y درمان شود.

الف) $X = \text{فاکتور داخلی}$ ، $Y = \text{اسید فولیک}$

ب) $X = \text{فاکتور داخلی}$ ، $Y = \text{ویتامین } B_{12}$

ج) $X = \text{فاکتور خارجی}$ ، $Y = \text{آهن تزریقی}$

د) $X = \text{فاکتور خارجی}$ ، $Y = \text{سارگراموسیتیم}$

۶. کدام یک از داروهای زیر برای یک پسر ۵ ساله مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن مفیدتر است؟

الف) سیانوکوبالامین

ب) دفروکسامین

ج) اریتروپویتین

د) فیلگراستیم (G-CSF)

ه) اپرلوکین (IL-11)

۷. هدف از درمان با فیلگراستیم (CSF) در بیماری که تحت درمان با داروهای ضدسرطان بوده است، هدف از درمان جلوگیری از کدام مورد است؟

الف) واکنش‌های آلرژیک

ب) عود سرطان

ج) خونریزی شدید

د) هیپوکسی

ه) عفونت سیستمیک

۸. کم‌خونی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین B_{12} به علت ناکافی بودن ذخایر کدام یک از موارد زیر است؟

الف) کوبالامین

ب) dTMP

ج) اسید فولیک

د) هموسیستین

ه) N^5 -متیل تتراهیدروفولات

۹-۱۰: پزشک برای یک زن ۵۳ ساله پس از جراحی به

گزینه "د" است.

۴. شارکول فعال به آهن متصل نمی‌شود و بنابراین مؤثر نمی‌باشد. دفراسیروکس خوراکی برای مسمومیت مزمن با آهن مفید است. دانترولن آزادسازی کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک را مهار می‌کند و یک آنتی‌دوت برای هاپیرترمی بدخیم ناشی از داروهای بیهوشی استنشاقی است. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. برداشتن معده منجر به فقدان فاکتور داخلی می‌شود و بیمار دچار کمبود ویتامین B₁₂ می‌گردد. پیشگیری یا درمان آنمی فقر آهن (سایز سلول کوچک) تنها اندیکاسیون تجویز آهن است. سارگراموسیتیم یک GM-CSF است و برای تحریک تولید نوتروفیل‌ها و دیگر پیش‌سازهای مگاکاریوسیت و میلوئید به کار می‌رود. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. کلیه‌ها اریتروپویتین می‌سازند؛ افراد مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن، اغلب به اریتروپویتین برونزاد برای پیشگیری از کم‌خونی مزمن نیاز دارند. پاسخ گزینه "ج" است.

۷. فیلگراستیم (G-CSF)، تولید و عملکرد نوتروفیل‌ها را تحریک می‌کند. نوتروفیل‌ها واسطه‌های مهم دستگاه ایمنی ذاتی هستند و خط اول دفاع در برابر عفونت محسوب می‌شوند. پاسخ گزینه "ه" است.

۸. کمبود ویتامین B₁₂ (کوبالامین) منجر به کمبود تتراهیدروفولات و متعاقباً کمبود dTMP موردنیاز برای ساخت DNA می‌شود. هموسیستین و N⁵-متیل‌تتراهیدروفولات تجمع می‌یابند. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. اپرلوکین (IL-11) تولید پلاکت را افزایش می‌دهد و در نتیجه، نیاز بیمارانی که در پی شیمی‌درمانی به سرکوب مغزاستخوان دچار شده‌اند، برای تجویز پلاکت کاهش می‌یابد. پاسخ گزینه "د" است.

۱۰. موفقیت پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی، به تزریق تعداد کافی این سلول‌ها بستگی دارد. تجویز G-CSF به اهداکننده (که در مورد پیوند اتولوگ، همان گیرنده پیوند است)، تعداد سلول‌های بنیادی خون‌ساز در خون محیطی را به شدت افزایش می‌دهد. پاسخ گزینه "ب" است.

دلیل سرطان پستان، چهار دوره شیمی‌درمانی طراحی کرده است. این دوره‌ها قرار است به فاصله ۳ تا ۵ هفته اجرا شوند. پس از نخستین دوره، ترومبوسیتوپنی شدید روی داده است. ۹. در جریان دومین دوره شیمی‌درمانی، تجویز کدام یک از داروهای زیر مفید می‌باشد؟

الف) دارب‌ه‌پویتین آلفا

ب) فیلگراستیم (G-CSF)

ج) آهن دکستران

د) اپرلوکین (IL-11)

ه) ویتامین B₁₂

۱۰. بیست ماه بعد از پایان شیمی‌درمانی، سرطان بیمار عود می‌کند. این بار بیمار به دوز استاندارد شیمی‌درمانی جواب نمی‌دهد. پزشک تصمیم می‌گیرد شیمی‌درمانی با دوز بالا و متعاقباً پیوند سلول بنیادی اتولوگ انجام دهد. کدام یک از داروهای زیر می‌تواند تعداد سلول‌های بنیادی را در خون محیطی (که برای پیوند اتولوگ لازم است) افزایش دهد؟

الف) اریتروپویتین

ب) فیلگراستیم (G-CSF)

ج) اسید فولیک

د) فاکتور داخلی

ه) اپرلوکین (اینترلوکین ۱۱)

پاسخ‌ها

۱. کمبود اسید فولیک یا ویتامین B₁₂ شایع‌ترین علل کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌باشند. اگر بیمار به این نوع کم‌خونی دچار باشد و غلظت سرمی ویتامین B₁₂ طبیعی باشد، کمبود فولات محتمل‌ترین علت بیماری او محسوب می‌شود. پاسخ گزینه "ج" است.

۲. آنمی میکروسیتیک ناشی از فقر آهن، آنمی‌ای است که بیش از همه با حاملگی همراه است. در این وضعیت مکمل خوراکی آهن اندیکاسیون دارد. پاسخ گزینه "ج" است.

۳. شایع‌ترین تظاهرات مسمومیت حاد آهن عبارتند از: آسیب شدید دستگاه گوارش به علت تأثیر آسیب‌رسان مستقیم، شوک در اثر دفع مایع از دستگاه گوارش، و اسیدوز متابولیک در اثر اختلال عملکرد سلولی. پاسخ

باسح حفظ مهارت: راه‌های تجویز

(فصل ۹ را ببینید)

تمام فاکتورهای رشد خون‌ساز، پروتئین‌هایی با وزن مولکولی بیش از ۱۵,۰۰۰ هستند. همانند سایر داروهای پروتئینی، این فاکتورها را نمی‌توان از راه خوراکی تجویز کرد، زیرا فراهمی زیستی آنها بسیار ناچیز است. پیوندهای پپتیدی آنها توسط اسید معده و آنزیم‌های گوارشی تخریب می‌شوند.

راه‌های تزریقی عبارتند از: راه وریدی، عضلانی و زیرجلدی. راه وریدی، سریع‌ترین و کوتاه‌ترین اثر را دارد. از آنجایی که تجویز وریدی می‌تواند غلظت فونی زیادی ایجاد کند، این راه تجویز با بیشترین خطر عوارض دارویی ناشی از غلظت بالا مواجه است. تزریق عضلانی نسبت به تزریق زیرجلدی، تأثیر سریع‌تری دارد و مهم‌ی‌تری از دارو را می‌توان تجویز کرد. خطر بروز عفونت یا هر سه روش فوق، بیش از تجویز دارو از راه خوراکی است (زیرا موانع محافظتی با ورود سوزن، شکسته می‌شوند).

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- دو نوع شایع کم‌خونی تغذیه‌ای و علت اصلی بیوشیمیایی هر یک را توضیح دهید.
- مسیر طبیعی جذب، انتقال، و ذخیره آهن در بدن انسان را شرح دهید.
- کم‌خونی‌های نیازمند مکمل آهن و کم‌خونی‌هایی که تجویز آهن در آنها ممنوع است، را نام ببرید.
- عوارض مسمومیت حاد و مزمن آهن را توضیح دهید.
- چرخه dTMP را رسم کنید و نشان دهید چگونه کمبود اسید فولیک و ویتامین B₁₂ بر چرخه طبیعی اثر می‌گذارند.
- خطرات اصلی استفاده از اسید فولیک به عنوان تنها درمان کم‌خونی مگالوبلاستیک را شرح داده و روی چرخه بیوشیمیایی dTMP اساس بیوشیمیایی خطرات مرتبط با آن را نشان دهید.
- سه تا پنج فاکتور رشد خون‌ساز را که کاربرد بالینی دارند نام برده و کاربردهای بالینی و عوارض آنها را توضیح دهید.
- مزایای اتصال کووالان پلی‌اتیلن گلیکول به فیلگراستیم را شرح دهید.

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد مصرف در کم‌خونی و فاکتورهای رشد خونساز

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
آهن				
سولفات فرو	برای بی‌وسنتز هم و پروتئین‌های حاوی هم از جمله هموگلوبین و میوگلوبین مورد نیاز است	کمبود آهن، که به شکل کم‌خونی میکروسیتی ظاهر می‌یابد	سیستم درون‌زاد پیچیده برای جذب، ذخیره، و نقل و انتقال آهن غیر از خونریزی و از بین رفتن سلول‌های بدن راه دیگری برای دفع آهن وجود ندارد	بیش مصرف به شکل حاد باعث گاستروانتریت، نکروزان، درد شکم، اسهال خونی، شوک، بی‌حالی، و تنگی نفس می‌شود. افزایش مزمن بار آهن منجر به هموکروماتوز می‌گردد که آسیب به قلب، کبد، پانکراس و سایر اندام‌ها را به دنبال دارد؛

گلونات فرو و فومارات فرو: فرآورده‌های خوراکی آهن

آهن دکستران، کمپلکس آهن سوکروز، و کمپلکس گلوکونات فریک سدیم: فرآورده‌های تزریقی؛ می‌توانند باعث واکنش‌های افزایش حساسیتی و درد شوند.

آهن‌گیرها (به فصول ۵۷ و ۵۸ نیز مراجعه کنید)

دفروکسامین	آهن اضافی را می‌گیرد	مسمومیت حاد با آهن؛ هموکروماتوز ارثی یا اکتسابی	راه تسریع‌ی تجویز: عضلانی یا زیرجلدی	تزریق وریدی سریع ممکن است باعث افت فشارخون گردد؛ در استفاده طولانی‌مدت سمیت عصبی و افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های خاص رخ داده است
------------	----------------------	---	--------------------------------------	--

دفراسیروکس: آهن‌گیر قابل تجویز از راه خوراکی برای درمان هموکروماتوز.

ویتامین B₁₂

سیانوکوبالامین، هیدروکسوکوبالامین	کوفاکتور مورد نیاز برای واکنش‌های آنزیمی اساسی که تتراهیدروفولات تولید می‌کنند، هموسیستین را به متیونین تبدیل می‌کند، و L-متیل مالمونیل CoA را متابولیزه می‌کنند	کمبود ویتامین B ₁₂ که خود را به شکل کم‌خونی مگالوبلاستیک نشان می‌دهد و اساس کم‌خونی بدخیم است	ویتامین B ₁₂ تزریقی برای درمان کم‌خونی بدخیم و سایر سندرم‌های سوء جذب مورد نیاز است	اضافه ویتامین B ₁₂ هیچگونه سمیتی ندارد
-----------------------------------	--	--	--	---

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد مصرف در کم‌خونی و فاکتورهای رشد خونساز (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
اسید فولیک				
فلوئاسین (تروئیل گلوتامیک اسید)	پیش‌ساز دهنده ضروری گروه‌های متیل برای تولید اسیدهای آمینه، پورین‌ها، و داکسی‌نوکلئوتیدها	کمبود اسید فولیک که به شکل کم‌خونی مگالوبلاستیک ظاهر می‌یابد، و پیشگیری از نقص مادرزادی لوله عصبی	از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود؛ نیاز به تجویز از راه تزریقی به ندرت پیش می‌آید	در مصرف بیش از حد اثرات سمی ندارد، اما مقادیر زیاد آن می‌توانند تا حدودی علائم کمبود ویتامین B ₁₂ را برطرف کنند.
عوامل تحریک‌کننده تولید گویچه سرخ				
اپوئین آلفا	آگونیست گیرنده‌های اریتروپوئین که توسط پیش‌سازهای گویچه سرخ بیان می‌شوند	کم‌خونی، به ویژه همراه با نارسایی مزمن کلیه، عفونت HIV، سرطان، و نارس بودن؛ پیشگیری از نیاز به انتقال خون در بیمارانی که قرار است تحت انواع خاصی از جراحی‌های انتخابی قرار بگیرند.	داخل وریدی یا زیرجلدی یک تا سه مرتبه در هفته	افزایش فشارخون، عوارض ترومبوتیک، و ندرتاً آپلازی خالص گویچه سرخ؛ برای کاستن از خطرات جدی قلبی-عروقی باید سطح هموگلوبین زیر ۱۲g/dL حفظ گردد.
داره پوئین آلفا: شکل گلیکوزیله طولانی اثر که به صورت هفتگی تجویز می‌گردد. متوکسی‌پلی‌اتیلن‌گلیکول-اپوئین بتا: شکل طولانی اثر که یک تا دو بار در ماه تجویز می‌گردد.				

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد مصرف در کم‌خونی و فاکتورهای رشد خونساز (ادامه)

نژادگروه	مکانیسم اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت و عوارضات
فاکتور رشد میلوئید	G-CSF (فیلگراستیم)	گیرنده‌های G-CSF روی نوتروفیل‌های بالغ و پیش‌سازهای آنها را تحریک می‌کند	نوتروپنی ناشی از بیماری نوتروپنی مادرزادی، نوتروپنی دوره‌ای، میلودیسپلازی، و کم‌خونی آپلاستیک؛ پیشگیری ثانویه از نوتروپنی در بیمارانی که قرار است تحت شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک قرار گیرند؛ متحرک‌سازی سلول‌های خون محیطی در آمادگی برای پیوند سلول بنیادی اتولوگ و آلوزنیک	درد استخوان؛ ندرتاً پارگی طحال

پگفیلگراستیم: شکل طولانی اثر فیلگراستیم که به صورت کووالان به نوعی پلی‌اتیلن‌گلیکول متصل شده است.

GM-CSF (سارگراموستیم): فاکتور رشد میلوئید که از طریق گیرنده متفاوت GM-CSF اثر کرده و تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز اولیه و تأخیری گرانولوسیت‌ها و پیش‌سازهای اریتروئید و مگاکاریوسیت را تحریک می‌کند. کاربردهای بالینی شبیه همان کاربردهای G-CSF می‌باشند گرچه بیش از G-CSF احتمال دارد که باعث ایجاد تب، درد مفاصل، درد عضلانی، و سندرم نشت مویرگی شود.

Plerixafor: آنتاگونیست گیرنده CXCR4 که همراه با G-CSF برای متحرک‌سازی سلول‌های خون محیطی، قبل از پیوند اتولوگ در بیماران مبتلا به میلوم متعدد یا لنفوم غیر هوچکین که به مصرف G-CSF به تنهایی پاسخ کامل نداده‌اند، استفاده می‌شود.

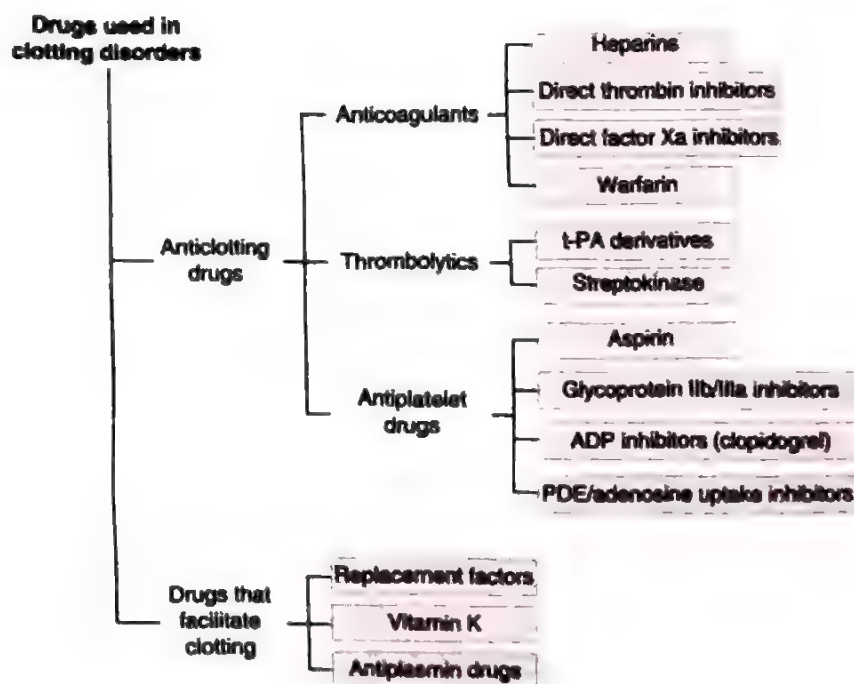
فاکتور رشد مگاکاریوسیت

اپرلوکین (اینترلوکین ۱۱)	شکل نوترکیب یک سیتوکین درون‌زاد؛ گیرنده‌های IL-11 را فعال می‌کند	پیشگیری ثانویه از ترومبوسیتوپنی در بیمارانی که قرار است تحت شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک به منظور درمان سرطان‌های غیر میلوئیدی قرار گیرند	تجویز زیرجلدی روزانه	خستگی، سردرد، سرگیجه، کم‌خونی، تجمع مایع در ریه‌ها، و آریتمی‌های گذرای دهلیزی
-----------------------------	---	---	-------------------------	---

رومی‌پلوستیم: پروتئین به دست آمده از طریق مهندسی ژنتیک که در آن جزء Fc پادتن انسانی به نسخه‌های متعدد یک پپتید که گیرنده‌های ترومبوپوئتین را تحریک می‌کند متصل شده است؛ برای مصرف در پورپورای ترومبوسیتوپنیک بدون علت مشخص (ITP) تأیید شده است.

Eltrombopag: آگونیست خوراکی گیرنده ترومبوپوئتین، بدلیل احتمال بروز عوارض سمیت کبدی و خونریزی، مصرف آن محدود شده است.

داروهایی که برای اختلالات انعقادی و خونریزی دهنده تجویز می‌شوند، در دو گروه اصلی جای می‌گیرند: (۱) داروهایی که برای بیماران در معرض خطر انسداد عروقی تجویز می‌شوند تا تشکیل لخته را کاهش دهند یا لخته‌های از پیش تشکیل شده را حل کنند، و (۲) داروهایی که در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی برای کمک به تشکیل لخته تجویز می‌شوند. گروه اول بعضی داروهای ضد انعقادی دربر گیرنده پرمصرف‌ترین داروها در ایالات متحده می‌باشند. داروهای ضدانعقاد در درمان و پیشگیری از انفارکتوس میوکارد و سایر سندرم‌های حاد کرونر، فیبریلاسیون دهلیزی، سکته مغزی ایسکمیک، و ترومبوز ورید عمقی (DVT) به کار می‌روند. در گروه داروهای ضد لخته (Anticlot) داروهای ضدانعقاد و ترومبولیتیک در درمان ترومبوز وریدی و شریانی مؤثر هستند. داروهای ضدپلاکت عمدتاً برای درمان بیماری‌های شریانی تجویز می‌شوند.



داروهای ضدانعقاد

سه نوع اصلی داروهای ضدانعقاد عبارتند از: هپارین و فرآورده‌های آن که باید از راه تزریقی تجویز شوند؛ مهارکننده‌های مستقیم ترومبین و فاکتور X که آنها از راه تزریقی یا خوراکی تجویز می‌شوند؛ و مشتقات خوراکی

الف) طبقه‌بندی داروهای ضدانعقاد، تولید لخته‌های فیبرینی را مهار می‌کنند.

واژه‌های کلیدی

آزمایش زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال (aPTT)	آزمون آزمایشگاهی که برای پایش اثرات ضدانعقادی هپارین شکسته نشده و مهارکننده‌های مستقیم ترومبین به کار می‌رود؛ اگر اثر دارو مناسب باشد، طولانی aPTT می‌شود.
آنتی ترومبین III	یک پروتئین ضدانعقاد درون‌زاد، که ترومبین و فاکتور Xa را به شکل برگشت‌ناپذیر غیرفعال می‌کند. هپارین اثر آنزیمی آن را به شدت تسریع می‌کند.
آبشار انعقادی	سیستمی از پروتئین‌های سرنی و سوبستراهایی در خون که در پاسخ به آسیب عروق خونی به سرعت فاکتورهای انعقادی را تولید می‌کند.
گلیکوپروتئین IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)	یک مجموعه پروتئینی در سطح پلاکتها است. اگر این پروتئین فعال شود، عمدتاً با اتصال به فیبرین باعث تجمع پلاکت‌ها می‌شود. فاکتورهای درون‌زاد از جمله ترومبوکسان ADP ، A_2 ، و سروتونین یک آبشار پیغام‌دهی را آغاز می‌کنند که گلیکوپروتئین IIb/IIIa را فعال می‌کند.
تسرومبوسیتونی القاشده توسط هپارین (HIT)	وضعیت افزایش انعقادپذیری به علاوه ترومبوسیتونی که در تعداد اندکی از افراد درمان‌شده با هپارین شکسته‌نشده رخ می‌دهد.
هپارین‌های LMW	فراورده‌های شکسته‌شده هپارین با وزن مولکولی ۶۰۰۰-۲۰۰۰ هستند. وزن مولکولی هپارین خردنشده ۳۰,۰۰۰-۵۰,۰۰۰ است.
آزمایش زمان پروترومبین (PT)	یک تست آزمایشگاهی که برای پایش اثر ضدانعقاد وارفارین به کار می‌رود؛ وقتی اثر دارو کافی باشد، طولانی خواهد شد.

فونداپارینوکس^۳ یک داروی صنعتی کوچک است که پنتاساکارید فعال از نظر زیستی هپارین خردنشده و LMW را دارد. این دارو روزی یک بار از راه زیرجلدی تجویز می‌شود.

کومارین (مانند وارفارین). خصوصیات هپارین با وارفارین در جدول ۱-۳۴ مقایسه شده‌اند.

ب) هپارین

۱. شیمی - هپارین یک پلیمر پلی‌ساکاریدی سولفات و بزرگ است که از منابع حیوانی به دست می‌آید. هر بسته از این دارو، حاوی مولکول‌هایی با اندازه‌های مختلف و با متوسط وزن مولکولی ۱۵,۰۰۰ تا ۲۰,۰۰۰ می‌باشد. هپارین به شدت اسیدی است و می‌توان آن را با مولکول‌های بازی (مانند پروتامین) خنثی کرد. هپارین را باید از راه داخل وریدی یا زیرجلدی تزریق کرد تا از خطر هماتوم همراه با تزریق عضلانی پیشگیری شود.

۲. مکانیسم و اثرات - هپارین خردنشده از طریق یک توالی پنتاساکاریدی کلیدی به آنتی ترومبین III (ATIII) درون‌زاد متصل می‌شود. کمپلکس هپارین - ATIII با ترومبین و چند فاکتور دیگر به ویژه فاکتور Xa ترکیب شده و آن‌ها را به طور برگشت‌ناپذیر غیرفعال می‌کند (شکل ۱-۳۴). در حضور هپارین، آنتی ترومبین III با سرعتی تقریباً ۱۰۰۰ برابر بیشتر از زمانی که هپارین وجود ندارد ترومبین و فاکتور Xa را تخریب می‌کند. چون هپارین روی اجزای از پیش ساخته شده خون اثر می‌کند بلافاصله پس از تجویز خاصیت ضد انعقادی آن ظاهر می‌شود. تأثیر هپارین با زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال (aPTT) پایش می‌گردد.

هپارین‌های با وزن مولکولی پایین^۱ (مانند انوکساپارین^۲) وزن مولکولی ۲۰۰۰ تا ۶۰۰۰ دارند. هپارین‌های با وزن مولکولی پایین، فراهمی‌زیستی بهتر و مدت اثر بیشتری نسبت به هپارین خردنشده دارند؛ لذا می‌توان آنها را در دفعات کمتر (مثلاً یک یا دو بار در روز) تجویز کرد. اینها از طریق زیرجلدی تجویز می‌شوند.

1- low - molecular - weight (LMW) heparins

2- enoxaparine

3- fondaparinux

جدول ۱-۳۴. ویژگی‌های انواع هیپارین و وارفارین.

ویژگی	هیپارین‌ها	وارفارین
ساختمان	پلی‌مرهای پلی‌ساکاریدی درشت اسیدی	مولکول کوچک محلول در چربی
راه تجویز	تدریجی	خوراکی
محل اثر	خون	کبد
شروع اثر	سریع (چند دقیقه)	آهسته (چند روز)؛ محدودیت آن به خاطر نیمه عمر فاکتورهای طبیعی از پیش ساخته شده است
سازوکار اثر	آنتی‌ترومبین III را فعال می‌کند که فاکتورهای انعقادی از جمله ترومبین و فاکتور Xa را تجزیه می‌کند	تعدیل پس از ترجمه فاکتورهای II، VII، IX و X را مختل می‌کند
پایش	APTT برای هیپارین خردنشده اما برای هیپارین‌های LMW کاربرد ندارد	زمان پروترومبین
پادزهر	پروتامین برای هیپارین خردنشده؛ خنثی کردن اثر هیپارین‌های LMW کامل نیست	ویتامین K ₁ ، پلاسما، تغلیظ شده کمپلکس پروترومبین
استفاده	اکثراً حاد، چند روز	مزمن، چند هفته تا ماه‌ها
استفاده در بارداری	بله	خیر

هیپارین‌های LMW و فونداپارینوکس (همانند هیپارین خردنشده) به ATIII متصل می‌شوند و این کمپلکس‌ها همان اثر کمپلکس هیپارین خردنشده - ATIII را بر فاکتور Xa دارند. با این حال، کمپلکس‌های هیپارین با زنجیره کوتاه - ATIII، و فونداپارینوکس - ATIII، اثر انتخابی تری دارند، زیرا بر ترومبین اثر نمی‌گذارند. تست aPTT به نحو قابل‌اعتمادی نمی‌تواند اثر ضدانعقاد هیپارین‌های LMW و فونداپارینوکس را ارزیابی کند؛ این یک معضل بالقوه است به ویژه در نارسایی کلیه که پاکسازی آنها ممکن است کاهش یابد.

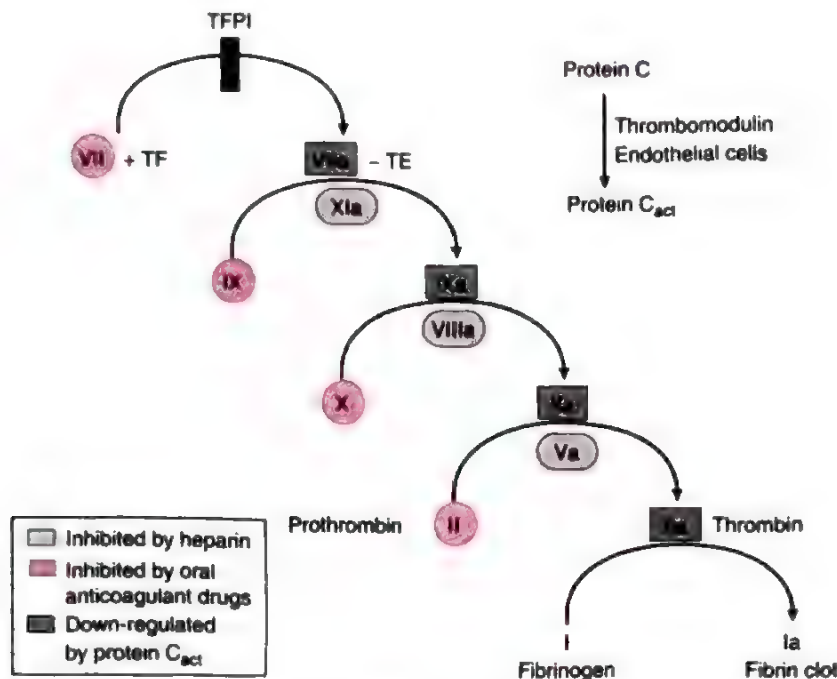
۳. کاربرد بالینی - هیپارین به دلیل تأثیر سریع، در مواردی تجویز می‌شود که اثر ضدانعقاد فوراً لازم باشد (مثلاً در شروع درمان). کاربردهای متداول آن عبارتند از: درمان ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریوی، و انفارکتوس حاد میوکارد. هیپارین به همراه داروهای ترومبولیتیک برای بازگشایی رگ و به همراه مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa در جریان آنژیوپلاستی و استنت‌گذاری کرونر تجویز می‌شود. از آنجایی که هیپارین از سد جفتی عبور نمی‌کند، داروی ضدانعقاد انتخابی در دوران بارداری است. هیپارین‌های با وزن مولکولی پایین و فونداپارینوکس، همین کاربردهای بالینی را دارند.

۴. سمیت - تشدید خونریزی، شایع‌ترین عارضه جانبی هیپارین و مولکول‌های مرتبط است و ممکن است به سبب مغزی هموراژیک بیانجامد. پروتامین^۱ می‌تواند خطر خونریزی مفرط ناشی از هیپارین خردنشده اضافی را کم کند. پروتامین فقط می‌تواند بخشی از اثرات هیپارین‌های با وزن مولکولی کم را خنثی کند و اثری بر فونداپارینوکس ندارد. هیپارین خردنشده در بسیاری از بیماران، ترومبوسیتوپنی گذرای متوسط و در درصد کمی از بیماران، به دلیل تولید یک آنتی‌بادی که به کمپلکس هیپارین و فاکتور ۴ پلاکتی متصل می‌شود، ترومبوسیتوپنی شدید و ترومبوز (ترومبوسیتوپنی القا شده با هیپارین HIT) ایجاد می‌کند. احتمال ایجاد این ترومبوسیتوپنی با واسطه ایمنی، در پی تجویز هیپارین‌های با وزن مولکولی پایین و فونداپارینوکس کمتر است. تجویز درازمدت هیپارین خردنشده می‌تواند استئوپروز ایجاد کند.

پ) مهارکننده‌های مستقیم ترومبین

۱. شیمی و فارکوکینتیک - مهارکننده‌های مستقیم ترومبین براساس پروتئین‌های تولیدشده توسط زالو^۲ به دست می‌آیند. لپیرودین^۳ شکل نوترکیب هیرودین

1- protamine 2- Hirudo medicinalis
3- lepirudin



شکل ۱-۳۴. آبشار انعقادی، همراه با مهار آن توسط شکل فعال پروتئین C، فاکتور بافتی (TF)، نقش مهمی در آغاز شدن آبشار ایفا می‌کند. مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI)، تأثیر کمپلکس VIIa-TF را مهار می‌کند.

aPTT بهره گرفت. مزایای مهارکننده‌های خوراکی مستقیم ترومبین شامل فارماکوکینتیک قابل پیش‌بینی می‌شود که اجازه تنظیم دوز ثابت را می‌دهد و نیز پاسخ ضدانعقادی فوری قابل پیش‌بینی که پایش معمول یا هم‌پوشانی با دیگر ضدانعقادها را غیرضروری می‌سازد. به علاوه این داروها با داروهای تعامل‌کننده P450، تداخل ندارند دایگاتران برای پیشگیری از سکته مغزی و امبولی سیستمیک در AF غیردریچه‌ای تأیید شده است.

۴. سمیت — مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (همانند سایر داروهای ضدانعقاد) ممکن است باعث خونریزی شوند. دارویی برای مقابله با اثر آنها در دسترس نیست. تزریق وریدی درازمدت لپیرودین می‌تواند به تولید آنتی‌بادیهایی منجر شود که با تشکیل یک کمپلکس با لپیرودین، مدت اثر دارو را افزایش می‌دهند؛ ضمناً لپیرودین می‌تواند باعث واکنش‌های آنافیلاکتیک شود. لپیرودین از سال ۲۰۱۲ تولید نمی‌شود.

(پروتئین زالو) است و دسیروودین^۱ و بیوالیروودین^۲ با ایجاد تغییراتی در هیروودین به دست می‌آیند. آرگاتروبان^۳ یک مولکول کوچک با نیمه عمر کوتاه است. هر چهار دارو از راه تزریقی تجویز می‌شوند. دابی‌گاتران^۴ یک مهارکننده مستقیم ترومبین است که بصورت خوراکی مصرف می‌شود.

۲. مکانیسم و اثرات — مشابه‌های پروتئینی لپیرودین همزمان به جایگاه فعال ترومبین و سوبستراهای ترومبین متصل می‌شوند. آرگاتروبان فقط به جایگاه فعال ترومبین متصل می‌شود. این داروها (برخلاف هپارین‌ها) هم ترومبین محلول و هم ترومبین درون لخته‌های در حال تشکیل را مهار می‌کنند. بیوالیروودین فعالیت پلاکتها را نیز متوقف می‌کند.

۳. کاربردهای بالینی — مهارکننده‌های مستقیم ترومبین به عنوان جایگزین هپارین در افراد مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین به کار می‌روند. بیوالیروودین به همراه آسپیرین در آنژیوپلاستی کرونر تجویز می‌شود. برای ارزیابی اثر این داروها (همانند هپارین خردنشده) می‌توان از تست

1- desirudin 2- bivalirudin 3- Argatroban
4- Dabigatran

ت) مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa (خوراکی)

۱. شیمی و فارماکوکینتیک — مهارکننده‌های خوراکی Xa، مولکول‌های کوچکی بنام ریواروکسابان^۱ و آپیکسابان^۲ و ادوکسابان^۳ هستند که شروع اثر سریع و نیمه عمر کوتاه‌تر از وارفارین دارند. این داروها بصورت دوزهای ثابت خوراکی تجویز می‌شوند و نیاز به پایش ندارند. این داروها تحت حذف وابسته به سیتوکروم P450 و غیروابسته به سیتوکروم P450 از بدن قرار می‌گیرند.

۲. مکانیسم و اثرات — این مولکول‌های کوچک مستقیماً به فاکتور Xa آزاد و متصل به کمپلکس لخته‌ساز متصل شده، آنرا مهار می‌کنند.

۳. کاربرد بالینی — مصرف ریواروکسابان برای پیشگیری از بروز ترومبوآمبولی وریدی پس از جراحی هیپ یا زانو و پیشگیری از سکتة مغزی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری دریچه‌ای قلب تأیید شده است. آپیکسابان برای پیشگیری از سکتة مغزی امبولیک در بیماران با AF غیردریچه‌ای تأیید شده است.

۴. سمیت — مهارکننده‌های فاکتور Xa مانند سایر داروهای ضدانعقادی می‌توانند باعث خونریزی شوند. هیچ ماده‌ای برای خنثی‌سازی اثرات این داروها در دسترس نمی‌باشد.

ث) وارفارین و سایر ضدانعقادهای کومارینی

۱. شیمی و فارماکوکینتیک — وارفارین و دیگر ضدانعقادهای کومارینی مولکول‌های کوچک و محلول در چربی هستند که بعد از مصرف خوراکی، به خوبی جذب می‌شوند. وارفارین به شدت به پروتئین‌های پلاسمايي متصل می‌شود (بیش از ۹۹٪) و حذف آن به متابولیسم دارو توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 بستگی دارد.

۲. مکانیسم و اثرات — تغییرات طبیعی بعد از ترجمه بر روی فاکتورهای انعقادی در کبد که به ویتامین K احیا شده نیاز دارد، با مصرف وارفارین و دیگر کومارین‌ها مختل می‌شود. این داروها ویتامین K اپوکساید ردوکتاز (VKOR)

را که در حالت عادی ویتامین K اپوکساید را به ویتامین K احیا شده تبدیل می‌کند مهار می‌کنند. فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K عبارتند از فاکتورهای II (ترومبین)، VII، IX و X (شکل ۱-۳۴). چون نیمه‌عمر این فاکتورها در پلاسما ۸ تا ۶۰ ساعت است، تأثیر ضدانعقاد فقط بعد از گذشت زمان کافی برای دفع فاکتورهای از پیش تشکیل شده ملاحظه خواهد شد. تأثیر وارفارین را می‌توان با تجویز ویتامین K خنثی کرد، ولی برای این هدف، ساخت فاکتورهای انعقادی جدید لازم است که به زمان نیاز دارد (۶ تا ۲۴ ساعت). برای این‌که تأثیر وارفارین سریع‌تر خنثی شود، می‌توان از پلاسماي تازه یا منجمد استفاده کرد که حاوی فاکتورهای انعقادی می‌باشد. با اندازه‌گیری زمان پروترومبین (PT) می‌توان تأثیر وارفارین را زیرنظر گرفت.

حنظ مهارت: در مان فیبریلاسیون دهلیزی

(فصل‌های ۱۳ و ۱۴ را ببینید)

بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی مزمن به طور متداول وارفارین دریافت می‌کنند تا با پیشگیری از تشکیل لخته در دهلیزی که انقباض نامناسی دارد، خطر ایست آمبولی در مغز و سایر بافت‌ها کاهش یابد. در این بیماران اغلب از داروهای ضدآرتمی نیز استفاده می‌شود تا تعداد ضربان دهلیزها کاهش یابد و موم‌تر از آن، ضربان پهن‌ها کنترل شود.

۱. کدام داروی ضدآرتمی در افراد مبتلا به فیبریلاسیون

دهلیزی مزمن مناسب‌تر است؟

۲. آیا هیچ‌یک از این داروهای ضدآرتمی با وارفارین

تداخل دارند؟

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

۳. کاربردهای بالینی — از وارفارین می‌توان برای ایجاد وضعیت ضدانعقادی در درازمدت در تمام مواردی که برای هپارین ذکر شد، به جز بارداری، بهره گرفت.

۴. سمیت — خونریزی، مهم‌ترین عارضه جانبی وارفارین

1- Rivaroxaban

2- apixaban

3- edoxaban

دارد که از لحاظ نظری این انتخابی بودن برای پلاسمینوژن متصل به فیبرین (یعنی لخته)، می‌باید به خطر کمتر تولید گسترده پلاسمین و خونریزی خودبه‌خودی بیانجامد. در واقع، انتخابی بودن t-PA بسیار محدود است. آلتهپلاز یک فعال کننده پلاسمینوژن انسانی طبیعی است. رتتهپلاز شکل جهش‌یافته t-PA انسانی است که همان اثرات را دارد، ولی تأثیر آن سریع‌تر ظاهر می‌شود و مدت اثر آن بیشتر است. تنکتتهپلاز شکل جهش‌یافته دیگری از t-PA است که نیمه‌عمر طولانی‌تر دارد.

۲. استرپتوکیناز — استرپتوکیناز از کشت باکتریایی به دست می‌آید. هرچند استرپتوکیناز یک آنزیم نیست، یک کمپلکس با پلاسمینوژن درون‌زاد می‌سازد؛ پلاسمینوژن در این کمپلکس، دچار تغییر شکل ساختمانی می‌شود که تبدیل پلاسمینوژن آزاد را به پلاسمین تسریع می‌کند برخلاف اشکال t-PA، استرپتوکیناز برای پلاسمینوژن متصل به فیبرین دارای خاصیت انتخابی نمی‌باشد.

پ) کاربردهای بالینی

کاربرد اصلی داروهای ترومبولیتیک، درمان اورژانسی ترومبوز شریان کرونر به عنوان جایگزین آنژیوپلاستی کرونری از طریق پوست است. در شرایط مطلوب (یعنی تجویز در عرض ۶ ساعت)، این داروها می‌توانند رگ مسدود را به سرعت باز کنند. تجویز بسیار سریع t-PA (یعنی در عرض ۳ ساعت از شروع علائم)، در بیمار مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک، پیش‌آگهی را به نحو چشمگیری بهبود می‌بخشد. قبل از تجویز دارو برای چنین موردی باید، احتمال خونریزی مغزی اکیداً رد شود. داروهای ترومبولیتیک در افراد مبتلا به آمبولی‌های ریوی شدید نیز مفید هستند.

ت) سمیت

خونریزی مهم‌ترین عارضه جانبی است و احتمال آن تقریباً در تمام این داروها یکسان می‌باشد. خونریزی مغزی خطرناک‌ترین عارضه است. استرپتوکیناز (یک پروتئین باکتریایی) در اغلب موارد تولید آنتی‌بادی را القا می‌کند و لذا

است. در اوایل درمان، یک دوره تشدید وضعیت انعقادی و متعاقباً نکرور عروق درم ممکن است رخ دهد. این عارضه، ناشی از کمبود پروتئین C است که یک ماده ضدانعقاد درون‌زاد وابسته به ویتامین K با نیمه‌عمر نسبتاً کوتاه می‌باشد. وارفارین می‌تواند نقائص استخوانی و خونریزی در جنین ایجاد کند و لذا تجویز آن در دوران بارداری ممنوع است.

چون وارفارین پنجره درمانی باریکی دارد، نقش آن در تداخلات دارویی حائز اهمیت است. داروهای القاءکننده سیتوکروم P450 (مانند باربیتورات‌ها، کاربامازین، فنی‌توئین، ریفامپین) پاکسازی وارفارین را افزایش و تأثیر ضدانعقاد آن را کاهش می‌دهند. مهارکننده‌های سیتوکروم P450 (مانند آمیودارون، سایمتیدین، SSRIها) پاکسازی وارفارین را کاهش و تأثیر ضدانعقاد آن را افزایش می‌دهند. تغییرپذیری ژنتیکی سیتوکروم P450 2C9 و VKOR پاسخ به وارفارین را تحت تأثیر قرار می‌دهند. الگوریتم‌هایی برای تعیین دوز وارفارین براساس سیتوکروم P450 2C9 و VKOR، سن، اندازه بدن، و استفاده همزمان از داروها در حال آزمایش هستند.

داروهای ترومبولیتیک

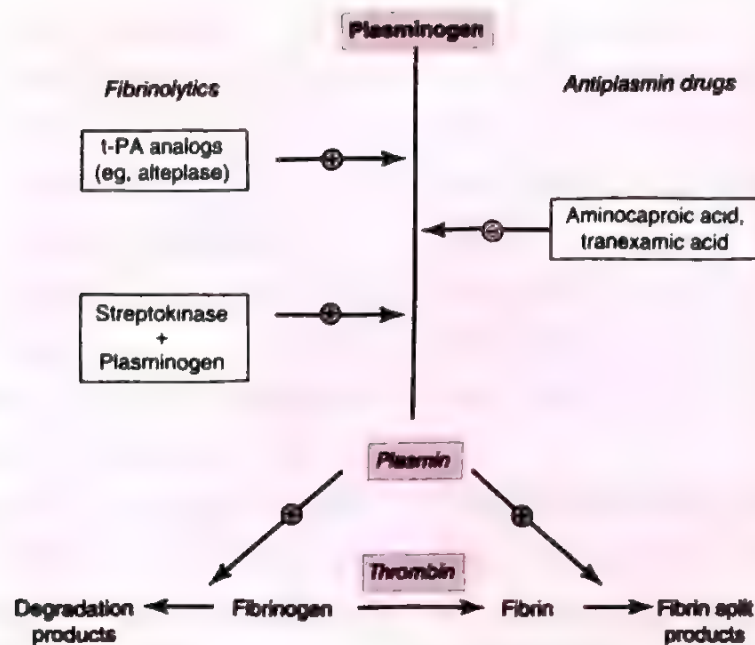
الف) طبقه‌بندی و داروهای نمونه

داروهای ترومبولیتیکی که غالباً مورد استفاده واقع می‌شوند یا اشکال درون‌زاد فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA؛ ازجمله آلتهپلاز^۱، تنکتتهپلاز^۲ و رتتهپلاز^۳) یا پروتئین ساخته شده توسط استرپتوکوکها (استرپتوکیناز) هستند. همگی از راه وریدی تجویز می‌شوند.

ب) مکانیسم اثر

پلاسمین یک آنزیم فیبرینولیتیک درون‌زاد است. پلاسمین با تجزیه فیبرین، به حل شدن لخته کمک می‌کند (شکل ۲-۳۴). آنزیم‌های ترومبولیتیک، تبدیل پلاسمینوژن که یک پیش‌ساز غیرفعال است به پلاسمین را تسریع می‌کنند.

۱. فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی — t-PA یک آنزیم است که پلاسمینوژن را مستقیماً به پلاسمین تبدیل می‌کند (شکل ۲-۳۴). این دارو تا به فیبرین متصل نشود فعالیت اندکی



شکل ۲-۳۴. سیستم فیبرینولیتیک. داروهای ترومبولیتیک مفید در نیمهٔ چپ شکل ذکر شده‌اند. این داروها تولید پلاسمین را افزایش می‌دهند که آنزیم اصلی در فیبرینولیز است. داروهای آنتی‌پلاسمین در سمت راست نشان داده شده‌اند. اسید آمینوکاپروئیک و اسید ترانگزامیک مانع از تشکیل پلاسمین می‌شوند.

(cAMP؛ از جمله پروستاگلاندین، پروستاگلین، آدنوزین)، تجمع پلاکتی را مهار می‌کنند.

الف) طبقه‌بندی و داروهای نمونه

داروهای ضدپلاکت عبارتند از: آسپیرین و سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDها)، مهارکننده‌های گیرندهٔ گلیکوپروتئین IIb/IIIa (آبسیکسیماب^۱، تیروفیبان^۲، اپتیفیباتید^۳)، آنتاگونیست‌های گیرندهٔ ADP (پراسوگرل، تیکلوپیدین^۴ و کلوپیدوگرل^۵)، و مهارکننده‌های فسفودی‌استراز ۳ (دی‌پیریدامول^۶ و سیلوستازول^۷).

ب) مکانیسم اثر

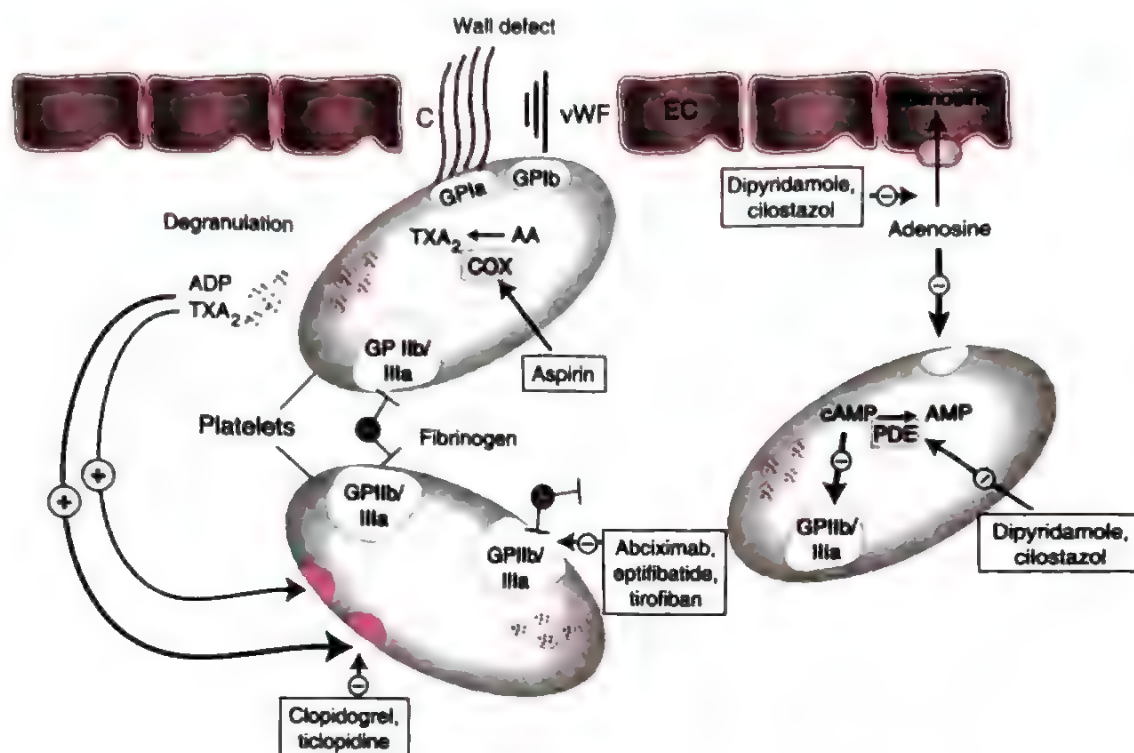
آسپیرین و سایر NSAIDها با انسداد آنزیم سیکلواکسیژناز (COX؛ فصل ۱۸)، ساخت ترومبوکسان را مهار می‌کنند.

در دفعات بعدی تجویز، کارایی خود را از دست می‌دهد یا حتی واکنش‌های آلرژیک شدید ایجاد می‌کند. افرادی که سابقهٔ عفونت‌های استرپتوکوکی داشته‌اند، ممکن است آنتی‌بادی‌های از پیش تشکیل شده علیه این دارو داشته باشند. از آنجا که اشکال نوترکیب t-PA از پروتئین‌های انسانی تشکیل شده‌اند، با چنین مشکلی مواجه نیستند. با این حال، این داروها بسیار پرهزینه‌تر از استرپتوکیناز هستند، بدون این‌که کارایی چندان زیادتری داشته باشند.

داروهای ضدپلاکت

تجمع پلاکت‌ها در فرآیند لخته‌سازی، بویژه در شریان‌ها نقش اساسی ایفا می‌کند (شکل ۳-۳۴). پلاکت‌ها در انسداد مرضی شریان‌های مغزی و کرونر بسیار مهم هستند. تجمع پلاکتی توسط واسطه‌های درون‌زاد گوناگونی از جمله ترومبوکسان، پروستاگلاندین، آدنوزین دی‌فسفات (ADP)، ترومبین و فیبرین انجام می‌گیرد. فرآورده‌هایی که آدنوزین منوفسفات حلقوی داخل سلولی را افزایش می‌دهند

- | | | |
|----------------|----------------|-----------------|
| 1- abciximab | 2- tirofiban | 3- eptifibatide |
| 4- ticlopidine | 5- clopidogrel | 6- dipyridamole |
| 7- cilostazol | | |



شکل ۳-۳۴. تشکیل لخته در محل دیواره آسیب دیده رگ (EC، سلول اندوتلیال) و نقش پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی. گیرنده‌های غشای پلاکتی از جمله گیرنده گلیکوپروتئین Ia (GP) به کلاژن (C) متصل می‌شوند؛ گیرنده GPIb به فاکتور فون ویلبراند (vWF) متصل می‌شود؛ و GPIIb/IIIa که به فیبرینوژن و سایر مولکول‌های درشت متصل می‌شود، پروتاسیکلین ضد پلاکتی (PGI₂) از اندوتلیوم آزاد می‌شود. مواد تجمع دهنده که از پلاکت‌های در حال تخلیه گرانول آزاد می‌شوند عبارتند از: آدنوزین دی فسفات (ADP)، ترومبوکسان A₂ (TXA₂) و سروتونین (5-HT).

گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa را بصورت برگشت‌پذیر مهار می‌کنند.

کلویدوگرل، پراسوگرل و داروی قدیمی‌تر تیکلوپیدین در کبد به متابولیت‌های فعال تبدیل می‌شوند که به طور برگشت‌ناپذیر، گیرنده ADP پلاکت را مهار می‌کنند و لذا مانع تجمع پلاکتی به واسطه ADP می‌شوند. تیکاگرلور (Ticagrelor) یک داروی جدیدتر است که نیاز به فعال‌سازی ندارد و به طور برگشت‌پذیر گیرنده ADP پلاکتی را مهار می‌کند.

به نظر می‌رسد دی‌پیریدامول و داروی جدیدتر سیلوستازول مکانیسم اثر دوگانه باشند. این داروها با مهار آنزیم‌های فسفودی‌استراز که نوکلئوتیدهای حلقوی از جمله cAMP را تجزیه می‌کنند اثر مهارکنندگی پلاکت cAMP داخل سلولی را طولانی‌تر می‌سازند؛ cAMP یک

ترومبوکسان A₂ یک محرک قوی تجمع پلاکت‌ها است. آسپیرین بسیار مؤثر است، زیرا این آنزیم را بصورت برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند. با توجه به این‌که پلاکت از امکانات لازم برای ساخت پروتئین جدید محروم است، اثر مهاری آسپیرین تا ساخت پلاکت‌های جدید (چندین روز) ادامه می‌یابد. سایر NSAIDها که اثرات ضدپلاکتی کمتری دارند (چند ساعت) به عنوان داروهای ضدپلاکت به کار نمی‌روند و درحقیقت می‌توانند با اثر ضدپلاکتی آسپیرین در صورت مصرف همزمان با آن تداخل کنند.

آبسیکسیماب یک آنتی‌بادی تک‌دومانی است که اتصال فیبرین و سایر لیگاندها را به گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa پلاکتی بصورت برگشت‌پذیر مهار می‌کند؛ این گیرنده یک پروتئین سطح سلول است که در ایجاد پیوند متقاطع بین پلاکت‌ها نقش دارد. اپتیفیباتید و تیروفیبان نیز

ترومبوسیتوپنی. تیکلوپیدین به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرد چون در ۵٪ بیماران، خونریزی و در حدود ۱٪ بیماران، نوتروپنی شدید و در موارد بسیار نادری پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP) ایجاد می‌کند. مشخصه این سندرم تشکیل لخته‌های ریز به صورت منتشر، مصرف پلاکت‌ها، و ترومبوسیتوپنی می‌باشد. کلوییدوگرل عوارض خونی کمتری دارد. شایعترین عوارض جانبی دی‌پیریدامول و سیلوستازول عبارتند از: سردرد و تپش قلب. مصرف سیلوستازول به علت شواهدی دال بر کاهش میزان بقا، در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب ممنوع است.

داروهای مورد استفاده در اختلالات خونریزی‌دهنده

لخته‌شدن ناکافی خون، به دلایل مختلف ممکن است روی دهد، از جمله کمبود ویتامین K، اشکالات ژنتیکی در ساخت فاکتورهای انعقادی (مانند هموفیلی)، مصرف داروهای مختلف، و ترومبوسیتوپنی. درمان مشتمل است بر تجویز ویتامین K، تجویز فاکتورهای انعقادی از پیش ساخته شده، یا داروهای ضد پلاسمین. ترومبوسیتوپنی با تجویز پلاکت یا اوپرلوکین که اینترلوکین ۱۱ نوترکیب عامل رشد مگاکاریوسیت‌ها است، درمان می‌شود (فصل ۳۳).

الف) ویتامین K

کمبود ویتامین K (یک ویتامین محلول در چربی) در نوزدان و در سالمندان مبتلا به سوءجذب چربی شایع‌تر است و اینها در ریسک خونریزی به علت کمبود ویتامین K هستند. این کمبود با تجویز مکمل ویتامین K خوراکی یا تزریقی به شکل فیتونادیون^۳ (ویتامین K_۱) به آسانی قابل درمان است. در ایالات متحده، به تمام نوزادان، فیتونادیون تزریق می‌شود. دوز بالای ویتامین K_۱ برای خنثی کردن اثر ضدانعقاد وارفارین مازاد تجویز می‌شود.

ب) فاکتورهای انعقادی و دسموپرسین

مهم‌ترین داروهایی که برای درمان هموفیلی تجویز

مهارکننده تجمع پلاکتی است و cGMP یک گشادکننده عروق است (فصل ۱۹ را ببینید). این داروها برداشت آدنوزین توسط سلول‌های اندوتلیال و گویچه‌های سرخ را نیز مهار می‌کنند و در نتیجه غلظت پلاسمایی آدنوزین را افزایش می‌دهند. آدنوزین از طریق گیرنده A₂ آدنوزین پلاکتی اثر می‌کند تا cAMP پلاکتی را افزایش داده و تجمع را مهار کند.

پ) کاربردهای بالینی

آسپیرین برای پیشگیری از انفارکتوس‌های بعدی در افراد دارای سابقه انفارکتوس میوکارد تجویز می‌شود و ممکن است احتمال بروز نخستین انفارکتوس را نیز کاهش دهد. آسپیرین برای پیشگیری از حملات ایسکمیک گذرا^۱، سکته مغزی ایسکمیک و سایر حوادث ترومبوتیک نیز به طور گسترده‌ای تجویز می‌شود.

مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa از تنگی مجدد بعد از آنژیوپلاستی کرونر پیشگیری می‌کنند و در سندرم‌های حاد کرونر (مانند آنژین ناپایدار و انفارکتوس حاد میوکارد بدون موج Q) تجویز می‌شوند.

کلوییدوگرل و تیکلوپیدین در پیشگیری از حملات ایسکمیک گذرا و سکته مغزی ایسکمیک، بویژه در افرادی که آسپیرین را تحمل نمی‌کنند، مؤثر هستند. کلوییدوگرل بصورت معمول برای پیشگیری از ترومبوز در افرادی تجویز می‌شوند که اخیراً از یک استنت شریان کرونر در آنها استفاده شده است.

دی‌پیریدامول به شکل کمکی با وارفارین برای پیشگیری از ترومبوز در افرادی که تحت تعویض دریچه قلبی قرار گرفته‌اند به کار می‌رود؛ مضافاً این دارو در ترکیب با آسپیرین برای پیشگیری ثانویه از سکته مغزی ایسکمیک نیز کاربرد دارد. سیلوستازول برای درمان لنگش متناوب^۲ (نشانه‌ای از بیماری شریانهای محیطی) به کار می‌روند.

ت) سمیت

آسپیرین و سایر NSAIDها عوارض گوارشی و CNS ایجاد می‌کنند (فصل ۳۶). تمام داروهای ضدپلاکت به میزان قابل توجهی تأثیر سایر داروهای ضدانعقاد را افزایش می‌دهند. مهم‌ترین عوارض مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa عبارتند از: خونریزی، و در مصرف درازمدت،

1- transient ischemic attack (TIA)

2- intermittent claudication

3- phytonadione

می‌شوند، عبارتند از: پلاسمای تازه و فاکتورهای انعقادی خالص شده انسانی به ویژه فاکتور VIII (برای هموفیلی A) و فاکتور IX (برای هموفیلی B) که یا از فرآورده‌های خونی یا از فن‌آوری DNA نو ترکیب به دست می‌آیند. این محصولات بسار گران هستند و با خطر واکنش‌های ایمنولوژیک همراه‌اند و در مواردی که این فاکتورها از محصولات خونی تهیه می‌شوند، عفونت را نیز انتقال می‌دهند (اگرچه اغلب عوامل بیماری‌زای خونی با اثر مواد شیمیایی بر پلاسما از بین می‌روند).

دسموپرسین استات (فصل ۳۷) که آگونیست گیرنده V_2 وازوپرسین است غلظت پلاسمایی فاکتور فون ویلبراند و فاکتور VIII را افزایش می‌دهد. این دارو برای آماده‌سازی قبل از جراحی بیماران مبتلا به نوع خفیف هموفیلی A یا بیماری فون ویلبراند به کار می‌رود.

پ) داروهای ضدپلاسمین

داروهای ضدپلاسمین برای درمان یا پیشگیری از خونریزی حاد در افراد مبتلا به هموفیلی و سایر اختلالات خونریزی‌دهنده، مفید هستند. اسید آمینوکاپروئیک^۱ و اسید ترانگزامیک^۲ که از راه خوراکی تجویز می‌شوند، با مهار فعال‌سازی پلاسمینوژن، فیبرینولیز را متوقف می‌کنند (شکل ۲-۳۴). عوارض جانبی این داروها شامل ترومبوز، افت فشارخون، میوپاتی، و اسهال می‌باشند.

سوالات

۱-۳: یک زن ۵۸ ساله ۲ ساعت بعد از آغاز درد شدید قفسه‌سینه در جریان یک ملاقات استرس‌زا، به اورژانس آورده شده است. بیمار سابقه هیپرتانسیون خفیف و کنترل نشده و افزایش سطح کلسترول دارد، اما سیگار مصرف نمی‌کند. تغییرات ECG تشخیص انفارکتوس میوکارد را تأیید می‌کند. پزشک تصمیم می‌گیرد که شریان مسدود را باز کند.

۱. کدام دارو تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین، را تسریع می‌کند؟

الف) اسید آمینوکاپروئیک

ب) هپارین

ج) آرگاتروبان

د) رتپلاز

ه) وارفارین

۲. اگر یک داروی فیبرینولیتیک برای درمان انفارکتوس حاد میوکارد این خانم تجویز شود، محتمل‌ترین عارضه جانبی آن کدام است؟

الف) نارسایی حاد کلیوی

ب) تشکیل آنتی‌بادی‌های ضدپلاکت

ج) آنسفالیت ناشی از اختلال عملکرد کبد

د) سکنه مغزی خونریزی‌دهنده

ه) نوتروپنی

۳. اگر این بیمار تحت آنژیوگرافی کرونر و تعبیه استنت در عروق کرونری قرار گیرد نیاز دارد که درمان دوگانه ضد پلاکتی مثل آسپیرین و کلوپیدوگرنل را برای حداقل یکسال داشته باشد کدام یک از موارد زیر مکانیسم اثر کلوپیدوگرنل را دقیق‌تر توصیف می‌کند؟

الف) کلوپیدوگرنل مستقیماً به گیرنده‌های ADP پلاکت وصل می‌شود.

ب) کلوپیدوگرنل سیکلواکسیژناز را به صورت غیر قابل برگشت مهار می‌کند.

ج) کلوپیدوگرنل اثر آنتی‌ترومبین III را تسهیل می‌کند.

د) متابولیت فعال کلوپیدوگرنل به گیرنده‌های ADP پلاکتی وصل می‌شود.

ه) متابولیت فعال کلوپیدوگرنل به گیرنده‌های گلیکوپروتئین GPIIb/IIIa پلاکتی وصل می‌شود.

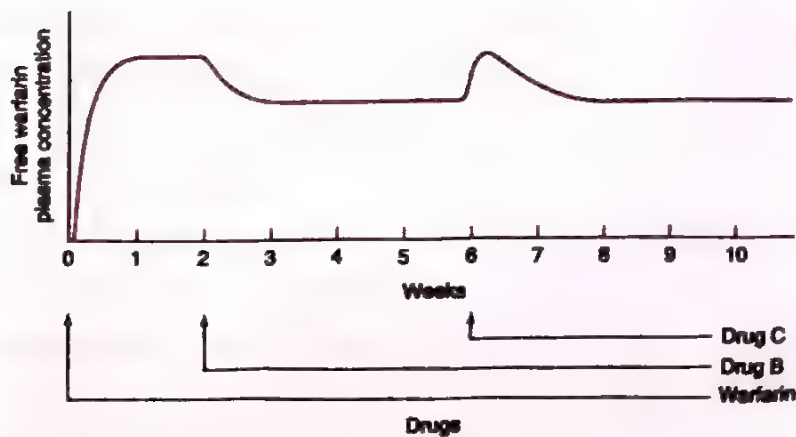
۴. نمودار بالای صفحه بعد غلظت پلاسمایی وارفارین آزاد را به صورت تابعی از زمان در بیماری که با دو داروی B و C به صورت روزانه و با دوز ثابت و شروع در زمانی که مشخص شده است نشان می‌دهد. کدام یک از جملات زیر محتمل‌ترین توجیه برای تغییرات مشاهده شده در غلظت وارفارین می‌باشد؟

الف) داروی B وارفارین را از پروتئین‌های پلاسمایی جدا می‌کند؛ داروی C وارفارین را از محل‌های اتصال بافتی جدا می‌کند.

ب) داروی B متابولیسم کبدی وارفارین را مهار می‌کند؛ داروی C داروی B را از محل‌های اتصال بافتی

1- Aminocaproic acid

2- tranexamic acid



جدا می‌کند.

ج) داروی B متابولیسم کبدی وارفارین را افزایش می‌دهد؛ داروی C وارفارین را از پروتئین‌های پلاسما جدا می‌کند.

د) داروی B پاکسازی کلیوی وارفارین را افزایش می‌دهد؛ داروی C متابولیسم کبدی داروی B را مهار می‌کند.

ع. او به شما می‌گوید که علت اصلی اینکه داروی ضد انعقاد خوراکی نمی‌خواهد این است که تمایلی به مراجعه مکرر به کلینیک برای آزمایش خون ندارد. شما با داروهای جایگزین موافقت می‌کنید و آپیکسابان برای او شروع می‌کنید. شما به بیمار توصیه اکید می‌کنید که هر روز دارو را بخورد و قطع ناگهانی می‌تواند منجر به:

الف) آنافیلاکسی گردد

ب) خونریزی شدید گردد

ج) افزایش INR شود

د) سکته مغزی شود

ه) ترومبوسیتوپنی گردد

۷. از اینکه نیاز به آمدن برای آزمایش خون ندارد هیجان زده می‌شود اما نمی‌داند آیا قسمتی وجود دارد که پزشک نیاز به دانستن آن داشته باشد کدام آزمایش می‌تواند اطلاع دقیق درباره وضعیت انعقادی بیماری که آپیکسابان می‌گیرد بدهد؟

الف) aPTT

ب) آزمایش فاکتور X

ج) INR

د) PT

۷-۵: یک خانم ۵۷ ساله با سابقه پرفشاری خون و دیابت به علت نارسایی احتقانی قلبی و AF با شروع تازه بستری بیمارستان شده است. او اکنون شما را پس از ترخیص می‌بیند و با وجود احساس بهتری که دارد همچنان AF است. اکو EF ۴۰٪؛ را نشان می‌دهد مشکل دریچه‌ای ندارد. ECG تنها AF را نشان می‌دهد. شما ریسک بیمار را با استفاده از سیستم CHADS2 محاسبه می‌کنید که امتیاز آن نشان می‌دهد که بیمار باید داروی ضد انعقاد مصرف کند تا داروی ضد پلاکتی.

۵. شما خطرات و مزایای داروی ضد انعقاد را برای او شرح می‌دهید و یک گزینه استفاده از مهارکننده مستقیم ترومبین است. کدامیک از داروهای ضد انعقاد زیر مهارکننده مستقیم ترومبین است؟

الف) آپیکسیماب

ب) دابیگاتران

ج) ریواروکسابان

د) وارفارین

۸-۹: یک زن ۶۷ ساله به دلیل درد در عضلهٔ ران چپ مراجعه کرده است. در سونوگرافی دوپلکس وجود ترومبوز ورید عمقی در اندام مبتلا تأیید شده است.

معمولاً عوارض مهمی در کلیه، کبد یا سیستم خونسازی ایجاد نمی‌کنند. برخلاف هپارین، این داروها تولید آنتی‌بادی ضدپلاکت را القا نمی‌کنند. پاسخ گزینه "د" است.

۳. کلوییدوگرل یک پیش دارو است که توسط CYP2C9 و CYP2C19 فعال می‌شود. این دارو به صورت غیرقابل برگشت به گیرنده ADP بر روی سطح پلاکت‌ها متصل می‌شود (که نقش اصلی در تجمع پلاکتی دارند) آسپیرین و کلوییدوگرل به جلوگیری از انسداد استنت کرونری ناشی از پلاکت کمک می‌کنند پاسخ گزینه "د" است.

۴. دارویی که متابولیسم (پاکسازی) یک داروی ضدانعقاد را افزایش می‌دهد، غلظت پلاسمایی وضعیت پایدار (آزاد و متصل به پروتئین) را کاهش می‌دهد؛ در مقابل، دارویی که یک داروی ضدانعقاد را از پروتئین‌های پلاسمایی جدا می‌کند، سطح پلاسمایی حالت آزاد را افزایش می‌دهد تا زمانی که دفع دارو مجدداً سطح پلاسمایی را به حالت اولیه بازگرداند. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. آسپیکسیماب یک داروی ضد پلاکتی است که به GPIIb/IIIa متصل و آن را مهار می‌کند. ریواروکسابان یک مهارکننده‌ی خوراکی فاکتور X است و وارفارین اپوکسایدردوکتاز ویتامین K را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. به علت نیمه عمر کوتاه‌تر مهارکننده‌های فاکتور X خوراکی و ترومبین، وضعیت ضد انعقادی بیمار به سرعت تغییر می‌کند. قطع ناگهانی ضدانعقادهای خوراکی کوتاه‌اثر می‌تواند منجر به سکتة مغزی شود. خونریزی بیش از حد با مصرف هر یک از داروهای ضد انعقاد همراه است نه قطع آنها. افزایش INR نشان‌دهنده‌ی افزایش ضدانعقادی با وارفارین است. ترومبوسیتوپنی یک خطر همراه با هپارین است. پاسخ گزینه "د" است.

۷. INR (که با PT اندازه‌گیری می‌شود) نشان‌دهنده‌ی تغییرات ناشی از وارفارین و تا حدی مهارکننده‌های ترومبین است. مهار فاکتور X به طور قابل اعتمادی با aPTT (که برای هپارین خرد نشده) یا PT اندازه‌گیری نمی‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۸. پزشک برای این بیمار انوکسپارین تجویز می‌کند. در قیاس با هپارین خردنشده، انوکسپارین:
الف) بدون کنترل aPTT قابل تجویز است.
ب) مدت اثر کوتاه‌تری دارد.

ج) احتمال ایجاد ناهنجاری‌های جنین کمتر است.
د) امکان تجویز داخل وریدی آن بیشتر است.

ه) احتمال ایجاد ترومبوز و ترومبوسیتوپنی بیشتر است.
۹. در طی هفته بعدی، تجویز وارفارین آغاز و هپارین قطع می‌شود. دو ماه بعد، بیمار با خونریزی شدید بینی بازمی‌گردد. در بررسی آزمایشگاهی، INR^۱ (سیستمی که برای گزارش تست PT به کار می‌رود) برابر ۷ است (در بیماران تحت درمان با وارفارین، INR باید بین ۲-۳ باشد). برای پیشگیری از خونریزی شدید، باید وارفارین را قطع و بلافاصله از کدام دارو استفاده کرد؟

الف) اسید آمینوکاپروئیک

ب) دسموپرسین

ج) فاکتور VIII

د) پروتامین

ه) ویتامین K_۱

۱۰. بیمار در پی تجویز هپارین شکسته‌نشده به ترومبوسیتوپنی شدید دچار شده، ولی هنوز به درمان ضدانعقاد تزریقی نیاز دارد. کدام یک از داروها زیر را پیشنهاد می‌کنید؟

الف) آسپیکسیماب

ب) بیوالیرودین

ج) تیروفیان

د) پلاسمینوژن

ه) ویتامین K_۱

پاسخ‌ها

۱. رتپلاز تنها داروی ترومبولیتیک موجود در فهرست است. هپارین و وارفارین داروهای ضدانعقادی هستند. آرگاتروبان یک مهارکننده مستقیم ترومبین و اسید آمینوکاپروئیک یک مهارکننده (نه یک فعال کننده) تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین است. پاسخ گزینه "د" است.

۲. مهم‌ترین عارضه داروهای فیبرینولیتیک، خونریزی (به ویژه در عروق مغزی) است. داروهای فیبرینولیتیک

پاسخ حفظ مهارت: درمان فیبریلاسیون دهلیزی (فصل‌های ۱۳ و ۱۴ را ببینید)

۱. مهارکننده‌های گیرندهٔ بتا (گروه II مانند پروپرانولول، اسبوتولول) و داروهای مهارکنندهٔ کانال کلسیم (گروه IV مانند وراپامیل، دیلتیازم) برای درمان فیبریلاسیون دهلیزی مفید هستند، زیرا هدایت گره AV را کند و به کنترل ضربان بطن‌ها کمک می‌کنند. گریه به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرد اما دیگوکسین نیز با افزایش زمان تمریک‌ناپذیری مؤثر در گره AV و کاهش سرعت انتقال گره AV می‌تواند مؤثر باشد. در صورت پایداری علائم علی‌رغم کنترل مؤثر سرعت ضربانات، درمان ablation یا داروهای ضدآریتمی گروه I یا III (مثل آمیودارون، پروکائینامید، فلوکائینید، سوتالول) نیز ممکن است برای حفظ ریتم سینوسی مورد استفاده قرار گیرند.
۲. در هر فردی که وارفارین مصرف می‌کند، پزشک باید همواره مراقب تداخلات دارویی فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک باشد. یکی از متابولیت‌های آمیودارون متابولیسیم وارفارین را مهار می‌کند و می‌تواند تأثیر ضدانعقادی وارفارین را افزایش دهد. به نظر نمی‌رسد هیچک از داروهای ضدآریتمی دیگر که نام برده شد تداخل قابل توجهی با وارفارین داشته باشند.

۸. انوکسپارین یک هپارین LMW است. هپارین‌های LMW نیمه‌عمر طولانی‌تری نسبت به هپارین استاندارد دارند و رابطهٔ ثابت‌تری بین دوز و تأثیر درمانی آنها دیده می‌شود. انوکسپارین از راه زیرجلدی تجویز می‌شود (نه داخل وریدی). تجویز این دارو با خطر کمتر ترومبوز و ترومبوسیتوپنی همراه است. هیچ‌یک از هپارین‌های LMW یا هپارین استاندارد، ناهنجاری جنینی ایجاد نمی‌کنند. aPTT برای پایش اثر هپارین‌های LMW مفید نیست. پاسخ گزینه "الف" است.

۹. INR بالا نشان می‌دهد که بیمار به شدت به حالت ضدانعقادی رفته و خطر خونریزی زیاد است. وارفارین را باید قطع و ویتامین K₁ را برای کمک به تشکیل فاکتورهای وابسته به ویتامین K تجویز کرد. پاسخ گزینه "ه" است.

۱۰. مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (نظیر لپیرودین و آرگاتروبان)، اثر ضدانعقاد مشابه هپارین ایجاد می‌کنند، اما این داروها ساخت آنتی‌بادی‌های ضدپلاکت را القا نمی‌کنند. پاسخ گزینه "ب" است.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- سه گروه اصلی داروهای ضدانعقاد را نام ببرید و کاربرد آنها را در ترومبوزهای وریدی و شریانی مقایسه کنید.
- سه نوع داروی ضدانعقاد و مکانیسم اثر آنها را شرح دهید.
- توضیح دهید که چرا آغاز اثر وارفارین کند است.
- داروهای ضدانعقاد خوراکی، هپارین استاندارد و هپارین‌های با وزن مولکولی پایین را از نظر فارماکوکینتیک، مکانیسم اثر و عوارض جانبی مقایسه کنید.
- چندین نمونه از نقش وارفارین در تداخلات دارویی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را ذکر کنید.
- نقش پلاکت‌های فعال شده در دیوارهٔ رگ آسیب‌دیده و محل اثر چهار گروه دارویی ضدپلاکت را رسم کرده و شرح دهید.
- فارماکوکینتیک، کاربردهای بالینی و سمیت داروهای ضدپلاکت را مقایسه کنید.
- سه دارو را که برای درمان اختلالات خونریزی‌دهنده به کار می‌روند، نام ببرید.

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد استفاده برای اختلالات انعقادی و داروهای ضد انعقادی

زیرگروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
ضد انعقادها				
هیپارین ها				
هیپارین خرد نشده	با آن تی ترومبین III کمپلکس تشکیل می دهد؛ به طور برگشت ناپذیر فاکتورهای انعقادی ترومبین و فاکتور Xa را غیر فعال می کند.	ترومبوز وریدی، آمبولی ریوی، انفارکتوس میوکارد، آنژین قلبی ناپایدار، داروی کمکی در مداخله کرونری از راه پوست (PCI) و ترومبولیتیک ها	تزریقی	خونریزی (پایش با aPTT، پروتامین پادزهر آن است)؛ ترومبوسیتوپنی؛ یوکی استخوان در مصرف درازمدت
<p>هیپارین های LMW (انوکساپارین، دالتپارین، تینزپارین): فعالیت انتخابی تری بر ضد فاکتور X اعمال می کنند، با حذف کلیوی فارماکوکینتیک قابل اعتمادتری دارند، پروتامین در خنثی سازی آن ها نسبتاً مؤثر است، خطر ترومبوسیتوپنی کمتر است. فونداپارینوکس: اثرات آن مشابه هیپارین های LMW می باشد.</p>				
مهارکننده های مستقیم فاکتور X				
ریواروکسابان	اتصال به جایگاه فعال فاکتور X و مهار عملکرد آنزیمی آن	ترومبوز وریدی، آمبولی ریوی، پیشگیری از سکته مغزی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی	تجویز خوراکی؛ دوز ثابت بدون نیاز به پایش مداوم (تست فاکتور Xa)	خونریزی؛ هیچ ماده ای برای خنثی سازی فعالیت آن وجود ندارد
آپیکسابان و ادوکسابان، مشابه ریواروکسابان				
مهارکننده های مستقیم ترومبین				
بیوالیرودین، آرگاتروبان و دابی گاتران	به جایگاه فعال ترومبین متصل شده و تأثیر آنزیمی آن را مهار می کند	داروی ضد انعقادی در بیمارانی که دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از هیپارین (HIT) شده اند.	بیوالیرودین و آرگاتروبان: تجویز وریدی؛ دابی گاتران: تجویز خوراکی	هر دو: خونریزی (با aPTT پایش می شود).
ضد انعقاد کومادینی				
وارفارین	ویتامین K اپوکساید رودوکستاز را مهار می کند و نتیجتاً با تولید عوامل انعقادی و ضد انعقادی مؤثر وابسته به ویتامین K تداخل ایجاد می کند	ترومبوز وریدی، آمبولی ریه، پیشگیری از عوارض ترومبوآمبولیک فیبریلاسیون دهلیزی یا تعویض دریچه قلبی	تجویز خوراکی؛ شروع و خاتمه اثر ضد انعقادی با تأخیر صورت می گیرد؛ تداخلات دارویی بسیاری دارد	خونریزی (پایش با PT، پادزهر آن ویتامین K ₁ است)؛ ترومبوز زودرس در اثر درمان ناشی از کمبود پروتئین C؛ تراوژن

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد استفاده برای اختلالات انعقادی و داروهای ضد انعقادی (ادامه)

زیرگروه	سازو کار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
داروهای ترومبولیتیک				
آلتپلاز، فعال‌کننده پلاسمینوژن	پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند	ترومبوز شریان کرونر، سکته مغزی	تجویز از راه تزریقی	خونریزی به ویژه خونریزی مغزی
پلاسمینوژن بافتی (t-PA)	که فیبرین موجود در لخته را تجزیه می‌کند	ایسکمیک، آمبولی ریوی		
نو ترکیب رتپلاز، تکتپلاز: مشابه آلتپلاز اما نیمه عمر طولانی‌تر				
استرپتوکیناز: پروتئین باکتریایی که با پلاسمینوژن کمپلکس تشکیل داده و سریعاً پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند. ممکن است توسط آنتی‌بادی‌ها خنثی شده یا واکنش‌های آلرژیک ایجاد کند.				

داروهای ضد پلاکت				
مهارکننده‌های COX				
آسپرین	مهارکننده غیرانتخابی و غیرقابل برگشت COX؛ تولید ترومبوکسان A_2 پلاکتی را که محرک قوی تجمع پلاکتی است کاهش می‌دهد	پیشگیری و درمان ترومبوز شریانی	دوز مورد نیاز برای اثر ضد ترومبوز کمتر از دوز ضد التهابی آن است (فصل ۳۶ را ببینید)؛ به علت تأثیر غیرقابل برگشت، مدت اثر آن طولانی‌تر از نیمه عمر فارماکوکینتیک دارو می‌باشد	سمیت گوارشی، سمیت کلیوی، واکنش‌های افزایش حساسیتی ناشی از افزایش تولید لکوترین‌ها؛ وزوز گوش، افزایش تهویه، اسیدوز متابولیک، هیپرترمی، کوما در مسمومیت

مهارکننده گلیکوپروتئین IIb/IIIa				
آبسیکسیماب	در اثر تداخل با اتصال GPIIb/IIIa به فیبرینوژن و سایر لیگاند‌ها از تجمع پلاکتی جلوگیری می‌کند.	در حین PCI برای پیشگیری از تنگی مجدد استفاده می‌شود؛ سندرم کرونری حاد	تجویز تزریقی	خونریزی، ترومبوسیتوپنی در استفاده طولانی مدت

اینتیفیاتاید، تیروفیبان: مهارکننده‌های برگشت پذیر GPIIb/IIIa با اندازه کوچکتر از آبسیکسیماب

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد استفاده برای اختلالات انعقادی و داروهای ضد انعقادی (ادامه)

زیر گروه	سازوکار اثر	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک	سمیت، تداخلات
آنتاگونیست‌های گیرنده ADP				
کلویدوگرل	متابولیت فعال آن به طور برگشت‌ناپذیر توسط CYP2C9 و CYP2C19	سندرم کرونری حاد، پیشگیری از تنگی مجدد پس از PCI، پیشگیری و درمان ترومبوز شریانی	تجویز از راه خوراکی	خونریزی، اختلال گوارشی، اختلالات هماتولوژیک
تیکلوپیدین: آنتاگونیست قدیمی‌تر گیرنده ADP با سمیت بیشتر به ویژه لکونی و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پراسوگرل: داروی جدیدتر، مشابه کلویدوگرل با تغییر کمتر در کینتیک دارویی تیکاگورور: آنتاگونیست برگشت‌پذیر گیرنده ADP که نیاز به فعال شدن ندارد.				
دی‌پیریدامول				
دی‌پیریدامول	مهار برداشت آدنوزین و مهار آنزیم فسفو دی‌استراز که نوکلئوتیدهای حلقوی (cAMP، cGMP) را تجزیه می‌کند	پیشگیری از وقایع ترومبوآمبولیک ناشی از تعویض دریچه قلبی؛ همراه با آسپرین برای پیشگیری ثانویه از سکته مغزی ایسکمیک	تجویز از راه خوراکی	سردرد، تپش قلب، در نارسایی احتقانی قلب منع مصرف دارد
سیلوستازول: مشابه دی‌پیریدامول				

داروهای مورد استفاده در اختلالات خونریزی دهنده

داروهای برگرداننده اثر

ویتامین K ₁ (فیتونادین)	تأمین ویتامین K احیا شده که برای تولید فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی مؤثر وابسته به ویتامین K مورد نیاز است	کمبود ویتامین K، برگرداندن اثر ضد انعقادی وارفارین مازاد	خوراکی یا تزریقی	در صورت تزریق وریدی یا عضلانی ممکن است واکنش‌های شدید رخ دهد.
------------------------------------	--	--	------------------	---

پروتامین: پروتئین اسیدی که به صورت تزریقی برای برگرداندن فعالیت ضد انعقادی بیش از حد هیپارین خرد نشده تجویز می‌شود.

فاکتورهای انعقادی

فاکتور VIII	فاکتور کلیدی در آپشار انعقادی	هموفیلی A	تزریقی	واکنش حین تزریق، واکنش افزایش حساسیتی
-------------	-------------------------------	-----------	--------	---------------------------------------

پلازما و فاکتورهای انعقادی خالص شده انسانی: برای درمان سایر اشکال هموفیلی در دسترس می‌باشند.

دسموپرسین: آگونیست گیرنده V₂ وازوپرسین که غلظت فاکتور فون ویلبراند و فاکتور VIII را افزایش می‌دهد (فصل ۳۷)

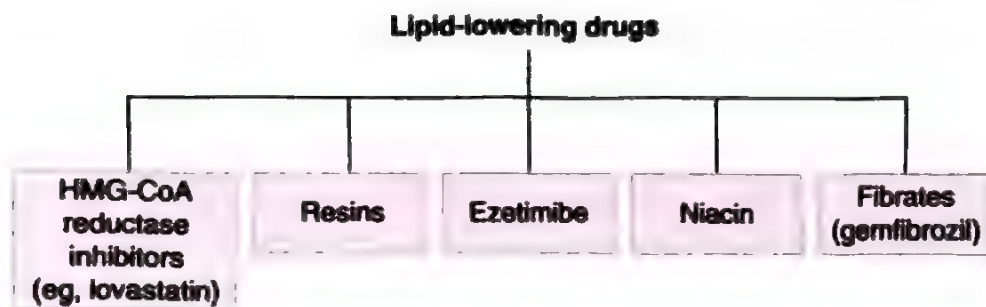
داروهای ضد پلاسمین

اسید آمینوکاپروئیک	به طور رقابتی فعال شدن پلاسمینوژن را مهار می‌کند	فیبرینولیز شدید	تجویز خوراکی یا تزریقی	ترومبوز، افت فشارخون، میوپاتی، اسهال
--------------------	--	-----------------	------------------------	--------------------------------------

اسید ترانگزامیک: مشابه اسید آمینوکاپروئیک

aPTT زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال؛ **cAMP**، آدنوزین منوفسفات حلقوی، **cGMP**، گوانوزین منوفسفات حلقوی؛ **COX**، سیکلواکسیژناز؛ **GP**، گلیکوپروتئین؛ **PCI**، مداخله کرونری از راه پوست.

آترواسکلروز مهمترین علت مرگ و میر در کشورهای غربی است. داروهایی که در این فصل شرح داده می‌شوند، از عوارض آترواسکلروز (حملات قلبی، آنژین، بیماری شریانهای محیطی، سکته مغزی ایسکمیک) پیشگیری می‌کنند و مرگ و میر را در افراد دارای سابقه بیماری قلبی - عروقی و هیپرلیپیدمی کاهش می‌دهند. هرچند این داروها عموماً بی‌خطر و مؤثر هستند، گاه مشکلاتی را ایجاد می‌کنند (ازجمله تداخلات دارویی و عوارض نادر عضلانی و کبدی).



پیچیده‌ای بین میزان دریافت چربی، فراوری کبدی و میزان مصرف در بافت‌های محیطی می‌باشد (شکل ۱-۳۵). اختلالات اولیه در تنظیم این لیپوپروتئین‌ها در تعدادی از بیماری‌های ژنتیکی که دربر گیرنده جهش‌هایی در آپولیپوپروتئین‌ها، گیرنده‌های آن‌ها، مکانیسم‌های نقل و انتقال، و آنزیم‌های متابولیزه کننده چربی‌هاست رخ می‌دهند. اختلالات ثانویه با رژیم غذایی به سبک غربی، بسیاری از بیماری‌های غدد درون‌ریز، و بیماری‌های کبد و کلیه همراه هستند.

ب) روش‌های درمانی

۱. رژیم غذایی - کلسترول و چربی‌های اشباع شده عوامل اصلی موجود در رژیم غذایی هستند که با سطح لیپوپروتئین‌های پلاسما در ارتباطند. تمهیدات اعمال شده در رژیم غذایی به منظور کاهش دریافت کلی این مواد،

هیپرلیپوپروتئینمی

الف) بیماری‌زایی

آترواسکلروز زودرس یا تسریع شده با افزایش سطح برخی لیپوپروتئین‌های پلاسما، به ویژه لیپوپروتئین‌های با وزن مولکولی کم (LDL) که در انتقال کلسترول دخیل هستند، ارتباط دارد. کاهش سطح خونی لیپوپروتئین‌های با چگالی زیاد (HDL) نیز خطر آترواسکلروز را افزایش می‌دهد. در برخی خانواده‌ها، هیپرتری‌گلیسریدمی (افزایش تری‌گلیسریدها) به همین نحو با آترواسکلروز در ارتباط است. شیلومیکرومی (وجود شیلومیکرون‌ها در سرم فرد ناشتا)، یک صفت مغلوب است که خطر پانکراتیت حاد را افزایش می‌دهد و با محدود کردن چربی تام رژیم غذایی، قابل درمان است (جدول ۱-۳۵).

تنظیم سطح لیپوپروتئین‌های پلاسما، حاصل تعادل

واژه‌های کلیدی

لیپوپروتئین‌ها	مولکولهای درشتی که لیپیدها را در خون جابه‌جا می‌کنند.
آپولیپوپروتئین‌ها	پروتئین‌هایی که در سطح لیپوپروتئین‌ها قرار دارند و در تنظیم متابولیسم لیپوپروتئین‌ها و ورود آنها به سلولها نقش مهمی ایفا می‌کنند.
LDL	لیپوپروتئین‌های سرشار از کلسترول که برداشت کنترل شده آن‌ها توسط سلول‌های کبدی و سایر سلول‌ها نیازمند حضور گیرنده‌های LDL دارای عملکرد می‌باشد؛ افزایش غلظت LDL با آترواسکلروز همراه است.
HDL	لیپوپروتئین‌های سرشار از کلسترول که کلسترول را از بافت‌ها به کبد انتقال می‌دهد؛ کاهش غلظت آن با آترواسکلروز همراه است.
VLDL	لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسیرید و کلسترول که توسط کبد ترشح شده و تری‌گلیسیریدها را به اطراف انتقال می‌دهد؛ پیش‌ساز LDL
HMG-CoA ردوکتاز	۳-هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل-کوآنزیم A ردوکتاز؛ آنزیمی است که مرحله محدودکننده سرعت را در ساخت کلسترول کاتالیز می‌کند.
لیپوپروتئین لیپاز (LPL)	آنزیمی است که عمدتاً در سطح سلولهای آندوتلیال یافت می‌شود. این آنزیم با جدا کردن اسیدهای چرب آزاد، تری‌گلیسیریدها را از ترکیب لیپوپروتئینی جدا می‌سازد تا سلولها اسیدهای چرب آزاد را برداشت کنند.
PPAR- α	یکی از عوامل تنظیم‌کننده نسخه‌برداری در هسته که در تنظیم فرآیندهای متابولیک نقش دارد؛ هدف فیبرات‌ها و اسیدهای چرب امگا-۳.

هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) به موالونات^۱، به وسیله HMG-CoA ردوکتاز است. استاتین‌ها آنالوگهای ساختاری HMG-CoA هستند که به طور رقابتی آنزیم را مهار می‌کنند (شکل ۲-۳۵). لوواستاتین و سیمواستاتین پیش‌دارو هستند در حالی که سایر مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (آتروواستاتین، فلوواستاتین^۲، پراواستاتین^۳، روسواستاتین^۴) در هنگام تجویز فعال هستند.

اگرچه مهار ساخت کلسترول در کبد، مسؤول بخش کوچکی از کل تأثیر این داروها در پایین آمدن سطح کلسترول سرم می‌باشد، تأثیر عمده ناشی از کاهش ذخیره کبدی کلسترول است که به شدت تحت کنترل می‌باشد. پاسخ جبرانی کبد، افزایش تعداد گیرنده‌های LDL با میل ترکیبی زیاد است که LDL و بقایای VLDL را از خون پاکسازی می‌کنند (شکل ۱-۳۵). توجه داشته باشید که

اولین روش درمان هستند و ممکن است برای کاهش لیپوپروتئین‌های پلاسما تا محدوده بی‌خطر کافی باشند. الکل، سطح تری‌گلیسیرید و VLDL را بالا می‌برد لذا بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسیریدمی باید از آن پرهیز کنند.

۲. داروها — درمان دارویی در هر فرد، به نوع اختلال چربی در وی بستگی دارد. داروهایی که بیش از همه در کاهش LDL مؤثرند شامل مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، رزین‌ها، ازتیمیب و نیاسین هستند. مشتقات اسید فیبریک (از جمله ژمفیروزیل)، نیاسین و اسیدهای چرب امگا-۳ (از جمله بیش از سایر داروها در کاهش غلظت تری‌گلیسیرید و VLDL و افزایش غلظت کلسترول HDL مؤثرند) (جدول ۲-۳۵).

مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز

الف) مکانیسم و اثرات

مرحله محدودکننده سرعت ساخت کلسترول در کبد، تبدیل

1- mevalonate

2- fluvastatin

3- pravastatin

4- Rosuvastatin

جدول ۱-۳۵. هیپرلیپوپروتئینمی‌های اولیه و درمان دارویی آنها.

Condition/Cause	Manifestations, Cause	Single Drug	Drug Combination
Primary chylomicronemia	Chylomicrons, VLDL increased; deficiency in LPL or apoC-II	Dietary management (omega-3 fatty acids, niacin, or fibrate)	Niacin plus fibrate*
Familial hypertriglyceridemia			
Severe	VLDL, chylomicrons increased; decreased clearance of VLDL	Omega-3 fatty acids, niacin or fibrate	Niacin plus fibrate
Moderate	VLDL increased, chylomicrons may be increased; increased production of VLDL	Omega-3 fatty acids, niacin or fibrate	Niacin plus fibrate
Familial combined hyperlipoproteinemia	Increased hepatic apoB and VLDL production VLDL increased LDL increased VLDL, LDL increased	Omega-3 fatty acids, niacin, fibrate, statin Niacin, statin, ezetimibe Omega-3 fatty acids, niacin, statin	Two or 3 of the individual drugs Two or 3 of the individual drugs Statin plus niacin or fibrate
Familial dysbetalipoproteinemia	VLDL remnants, chylomicron remnants increased; deficiency in apoE	Omega-3 fatty acids, fibrate, statin, or niacin	Fibrate plus niacin, or either plus statin
Familial hypercholesterolemia	LDL increased; defect in LDL receptors		
Heterozygous		Statin, resin, niacin, ezetimibe	Two or 3 of the individual drugs
Homozygous		Niacin, atorvastatin, rosuvastatin, ezetimibe, mipomersen, or lomitapide	Niacin plus statin plus ezetimibe

*Single-drug therapy with marine omega-3 dietary supplement should be evaluated before drug combinations are used.

Modified and reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 13th ed. McGraw-Hill, 2014.

کاهش می‌دهند و سطح HDL را در بیمارانی که تری‌گلیسرید آنها بیش از ۲۵۰ mg/dL است و سطح HDL پایینی دارند، افزایش می‌دهند. فلوواستاتین تأثیر حداکثر کمتری نسبت به سایر داروهای این گروه دارد.

پ) سمیت

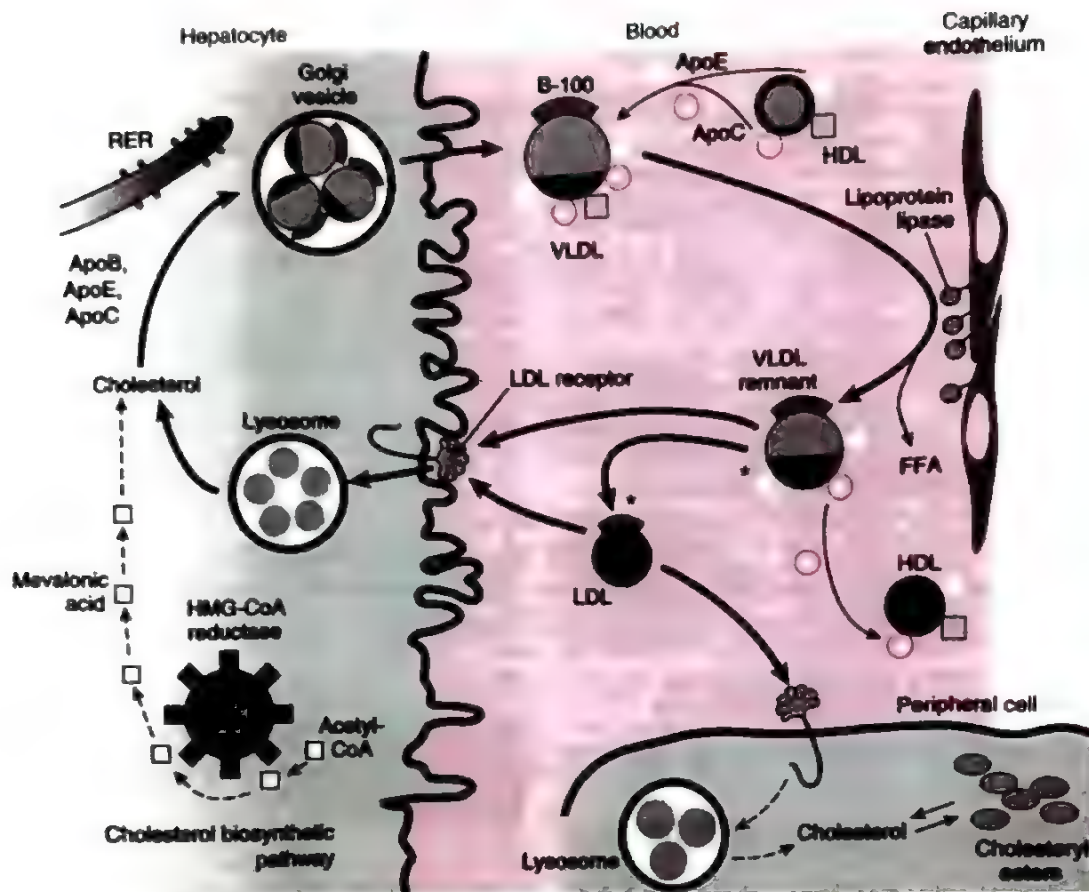
افزایش خفیف آمینوترانسفرازهای سرم شایع است، ولی در اغلب موارد، با آسیب کبدی همراه نیست. افراد دارای سابقه بیماری کبدی ممکن است واکنش شدیدتری نشان دهند. افزایش کراتینین (که از عضله اسکلتی آزاد می‌شود)، در حدود ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود؛ در موارد نادر، درد شدید عضلانی و حتی رابدومیولیز ممکن است روی دهد. متابولیسم این داروها در کبد برعهده سیتوکروم P450 است؛ داروها یا غذاهایی (مانند آب گریپ‌فروت) که فعالیت سیتوکروم P450 را مهار می‌کنند، ممکن است خطر سمیت کبدی و میوپاتی را افزایش دهند. به دلیل برخی شواهد دال بر ایجاد ناهنجاری در جنین (تراتوژنی)، تجویز این داروها در دوران بارداری ممنوع است.

گیرنده‌های عملکردی LDL برای دستیابی به اثر کاهنده LDL توسط مهارکننده‌های ردوکتاز لازم هستند. همچنین مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز تأثیر مستقیم ضدآترواسکلروز دارند و از نابودی استخوانها پیشگیری می‌کنند.

ب) کاربردهای بالینی

استاتین‌ها می‌توانند سطح کلسترول LDL را به شدت کاهش دهند (جدول ۲-۳۵)، بویژه در مواردی که به همراه سایر داروهای کاهنده کلسترول تجویز شوند (جدول ۱-۳۵). مصرف این داروها رایج شده، زیرا بیماران آنها را به خوبی تحمل می‌کنند و مؤثر هستند. کارآزمایی‌های بزرگ بالینی نشان داده‌اند که این داروها خطر حوادث کرونری و مرگ و میر مبتلایان به بیماری ایسکمیک قلبی را کاهش داده و در کاهش خطر سکته مغزی ایسکمیک نیز مؤثر هستند.

روسوواستاتین، آتورواستاتین و سیمواستاتین، کارایی حداکثر بیشتری نسبت به سایر مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز دارند. این داروها تری‌گلیسرید را نیز



شکل ۱-۳۵. متابولیسم لیپوپروتئین‌های با منشأ کبدی. پیکان‌های پررنگ مسیرهای اصلی را نشان می‌دهند. VLDL تازه از دستگاه گلژی ترشح می‌شود. این لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین‌های C و آپو E را از HDL دریافت می‌کنند. VLDL در اثر لیپولیز توسط لیپوپروتئین لیپاز موجود در مویرگ‌های بافت‌های محیطی به بقایای VLDL تبدیل می‌شود. در این فرایند، آپولیپوپروتئین‌های C و بخشی از آپو E مجدداً به HDL برگردانده می‌شوند. مقداری از بقایای VLDL باز دست رفتن تری‌گلیسریدهای بیشتر و حذف آپو E به LDL تبدیل می‌شوند. مسیر اصلی تجزیه LDL، نیازمند اندوسیتوز LDL، توسط گیرنده‌های آن در کبد و بافت‌های محیطی است. آپو B-۱۰۰ لیگاند این مسیر است. رنگ‌های تیره: استرهای کلسترل، رنگ‌های روشن: تری‌گلیسرید، ستاره‌ها: لیگاند عملکردی گیرنده‌های LDL، مثلث‌ها: آپو E؛ دایره‌ها و مربع‌ها: آپولیپوپروتئین C را نشان می‌دهند. FFA، اسید چرب آزاد؛ RER، شبکه آندوپلاسمی خشن.

رزین‌ها

الف) مکانیسم و اثرات

به طور طبیعی بیش از ۹۰٪ اسیدهای صفراوی که متابولیت‌های کلسترول هستند در دستگاه گوارش بازجذب شده و برای استفاده مجدد وارد کبد می‌شوند. رزین‌هایی که به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند (کلستیرامین^۱، کلستپول^۲ و کلیسولام^۳)، پلیمرهای بزرگ و غیرقابل جذب هستند که به اسیدهای صفراوی و استروئیدهای مشابه در روده متصل شده و مانع جذب آنها می‌شوند (شکل

این داروها با پیشگیری از بازیافت اسیدهای صفراوی مترشح از کبد، کلسترول کبدی را به طرف ساخت اسیدهای صفراوی جدید هدایت می‌کنند و در نتیجه، میزان کلسترول در حوضچه‌ای که به شدت تحت کنترل است کاهش می‌یابد. افزایش جبرانی تولید گیرنده‌های LDL با میل ترکیبی بالا در کبد، برداشت لیپوپروتئین‌های LDL از خون را افزایش می‌دهد.

1- cholestyramine
3- colestevlam

2- cloestipol

جدول ۲-۳۵. تأثیر داروهای ضدهیپرلیپیدمی بر چربیهای خون.

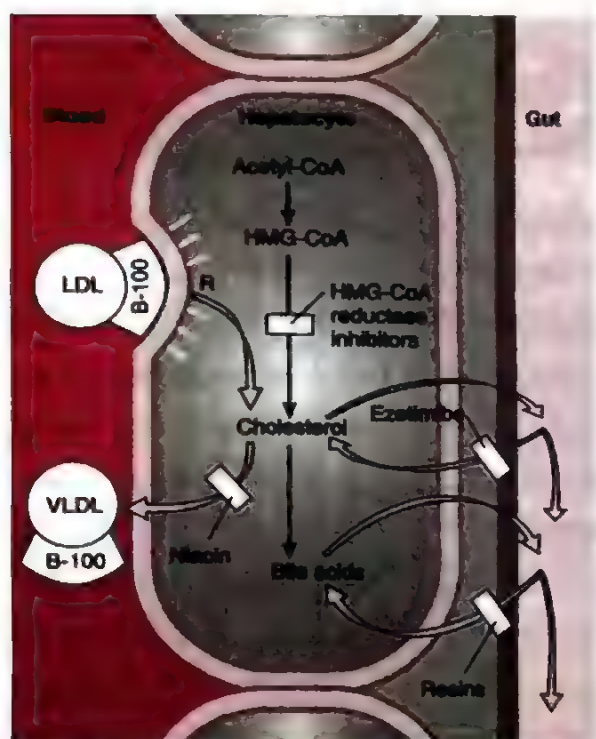
Drug or Drug Group	LDL Cholesterol	HDL Cholesterol	Triglycerides
Statins			
Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	-25 to -50%	+5 to +15%	↓↓
Lovastatin, pravastatin	-25 to -40%	+5 to +10%	↓
Fluvastatin	-20 to -30%	+5 to +10%	↓
Resins	-15 to -25%	+5 to +10%	± ^a
Ezetimibe	-20%	+5%	±
Niacin	-15 to -25%	+25 to +35%	↓↓
Gemfibrozil	-10 to -15% ^b	+15 to +20%	↓↓

LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; ±, variable, if any.

^aResins can increase triglycerides in some patients with combined hyperlipidemia.

^bGemfibrozil and other fibrates can increase LDL cholesterol in patients with combined hyperlipidemia.

Modified and reproduced, with permission, from McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM, editors: *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 46th ed. McGraw-Hill, 2006.



شکل ۲-۳۵. محل اثر مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، نیاسین، لژتیمیب، و رزین‌های متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی. تولیدگیرنده لیپوپروتئین کم‌چگالی (LDL) در اثر درمان با داروهای که ذخیره کلسترول سلول کبدی را کاهش می‌دهند افزایش پیدا می‌کند.

(جدول ۱-۳۵). همچنین از این داروها برای کاهش خارش در افراد مبتلا به کلستاز و تجمع نمک‌های صفراوی استفاده می‌شود.

حفظ مهارت: آنزیم

(فصل ۱۲ را ببینید)

داروهای ضدهیپرلیپیدمی (بویژه مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز) برای درمان انواع مختلف بیماری‌های ایسکمیک قلب، به طور رایج استفاده می‌شوند. یکی از شایع‌ترین تظاهرات بیماری‌های ایسکمیک قلب و آترواسکلروز کرونر، آنژین قلبی است.

۱. سه شکل اصلی آنژین قلبی کدامند؟

۲. سه گروه اصلی دارویی مورد استفاده برای آنژین قلبی را نام ببرید و مشخص کنید هر گروه برای کدام نوع آنژین قلبی مؤثرند.

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

تجویز رزین‌ها، کلسترول LDL را تا حدودی کاهش می‌دهد (جدول ۲-۳۵)، ولی تأثیر چندانی بر کلسترول HDL یا تری‌گلیسریدها ندارد. در برخی بیماران که شرایط ژنتیکی آنها را مستعد هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی می‌نماید (هیپرلیپیدمی مختلط خانوادگی)، رزین‌ها، تری‌گلیسرید و VLDL را افزایش می‌دهند.

ب) کاربردهای بالینی

رزین‌ها در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی تجویز می‌شوند

نیاسین (اسید نیکوتینیک)

الف) مکانیسم و اثرات

نیاسین (و نه نیکوتینامید) با مکانیسمهای متعددی، کلسترول LDL، تری‌گلیسرید و VLDL را کاهش داده و اغلب کلسترول HDL را افزایش می‌دهد. در کبد، نiasin ساخت VLDL را کاهش می‌دهد که این امر به نوبه خود سطح LDL را کاهش می‌دهد (شکل‌های ۱-۳۵ و ۲-۳۵). در بافت چربی، به نظر می‌رسد نiasin مسیر پیام‌رسانی را فعال می‌کند که سبب کاهش فعالیت لیپاز حساس به هورمون شده و از سطح اسید چرب و تری‌گلیسرید پلاسما می‌کاهد. در نتیجه این امر، تشکیل LDL و به تبع آن سطح کلسترول LDL کاهش می‌یابد. افزایش پاکسازی VLDL توسط لیپوپروتئین لیپاز مرتبط با سلولهای اندوتلیال مویرگی نیز به اثبات رسیده و احتمالاً مسؤول کاهش غلظت تری‌گلیسرید پلاسماست. نiasin، سرعت تجزیه HDL را کاهش می‌دهد. در نهایت، نiasin از سطح فیبرینوژن در گردش کاسته و سطح فعال‌کننده پلازمینوژن بافتی را افزایش می‌دهد.

ب) کاربردهای بالینی

با توجه به این‌که نiasin، سطح کلسترول LDL و تری‌گلیسرید سرم را کاهش و سطح کلسترول HDL را افزایش می‌دهد، کاربرد بالینی گسترده‌ای در درمان هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی و سطوح پایین HDL دارد.

پ) سمیت

برافروختگی پوستی یک عارضه جانبی شایع است. تجویز آسپرین (یا سایر NSAIDها) قبل از نiasin، می‌تواند شدت برافروختگی را کاهش دهد که نشانگر دخالت پروستاگلاندین‌ها در این عارضه است. تحمل به این عارضه معمولاً در عرض چند روز ایجاد می‌شود. در اغلب موارد، تهوع و ناراحتی شکمی وابسته به دوز روی می‌دهد. خارش و سایر اختلالات پوستی گزارش شده است. افزایش متوسط آنزیم‌های کبدی و حتی سمیت شدید کبدی ممکن است رخ

پ) سمیت

عوارض جانبی عبارتند از: نفخ، یبوست، و احساس ناخوشایند دانه‌دانه در دهان. رزین‌ها ممکن است جذب ویتامین‌ها (مانند ویتامین K، فولات موجود در غذا) و داروها (مانند مدرهای تیازیدی، وارفارین، پراواستاتین، فلوواستاتین) را مختل کنند.

از تیمیب

الف) مکانیسم و اثرات

از تیمیب یک پیش‌دارو است که در کبد به شکل فعال گلوکورونید تبدیل می‌شود. این متابولیت فعال یک ناقل که واسطه جذب کلسترول و فیتواسترول‌ها در دستگاه گوارش می‌باشد را مهار می‌کند (فیتواسترول‌ها استرول‌های گیاهی هستند که در شرایط طبیعی به سلولهای اپی‌تلیال گوارشی وارد می‌شوند، اما بلافاصله به مجرای روده بازمی‌گردند).

از تیمیب با مهار جذب کلسترول غذا و کلسترولی که در صفرا دفع می‌شود، کلسترول موجود در حوضچه کبدی را که به شدت تحت کنترل است کاهش می‌دهد. پاسخ جبرانی، افزایش ساخت گیرنده‌های LDL با میل ترکیبی زیاد است که لیوپروتئین‌های LDL را از خون برداشت می‌کند.

اگر از تیمیب به تنهایی تجویز شود، کلسترول LDL را ۱۸٪ کاهش می‌دهد (شکل ۲-۳۵). اگر این دارو به همراه یک مهارکننده ردوکتاز تجویز شود، تأثیر آن بیشتر خواهد بود.

ب) کاربردهای بالینی

از تیمیب برای درمان هیپرکلسترولمی و فیتواسترولمی به کار می‌رود. فیتواسترولمی یک بیماری ژنتیکی نادر است که در آن، دفع فیتواسترول‌ها مختل می‌شود.

پ) سمیت

از تیمیب به خوبی تحمل می‌شود. هرگاه این دارو به همراه مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز تجویز شود، خطر سمیت کبدی افزایش می‌یابد. غلظت سرمی شکل گلوکورونید این دارو با تجویز فیبرات‌ها افزایش و با تجویز کلستیرامین کاهش می‌یابد.

دهد. اختلال عملکرد شدید کبد با یک فراورده آهسته‌رهش^۱ مرتبط بوده است که با ترکیب طولانی‌رهش^۲ دارو یکسان نیست. هیپراوریسمی در قریب به ۲۰ درصد بیماران روی می‌دهد و تحمل به کربوهیدرات ممکن است تاحدودی مختل شود.

مشتقات اسید فیبریک

الف) مکانیسم و اثرات

مشتقات اسید فیبریک (مانند ژمفیروزیل، فنوفیبرات) لیگاند‌هایی برای پروتئین α -PPAR^۳ هستند؛ این پروتئین یک گیرنده است که نسخه‌برداری از ژن‌های دخیل در متابولیسم لیپید را تنظیم می‌کند. این تعامل با α -PPAR، باعث افزایش تولید لیپوپروتئین لیپاز توسط بافت چربی می‌شود که با سلول‌های اندوتلیال مویرگی مرتبط بوده و پاکسازی لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسرید را افزایش می‌دهد (شکل ۱-۳۵). در کبد، فیبرات‌ها اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک می‌کنند که ذخیره تری‌گلیسرید را محدود نموده و ساخت VLDL را کاهش می‌دهند. این داروها همچنین بیان apoC-III را کاهش می‌دهند که مانع پاکسازی VLDL شده و بیان apoA-I و apoAII را افزایش می‌دهند که این امر خود منجر به افزایش سطح HDL می‌شود. در اغلب بیماران، فیبرات‌ها اثر اندک یا ناچیزی بر غلظت LDL دارند. با این حال فیبرات‌ها قادرند سطح LDL را در بیمارانی که هیپرلیپوپروتئینمی مختلط خانوادگی داشته و دچار افزایش VLDL و LDL هستند، افزایش دهند.

ب) کاربردهای بالینی

ژمفیروزیل و سایر فیبرات‌ها برای درمان هیپرتری‌گلیسریدمی تجویز می‌شوند. چون این داروها فقط اثر کاهنده متوسطی بر کلسترول LDL دارند، و در برخی بیماران حتی می‌توانند کلسترول LDL را افزایش دهند اغلب به همراه سایر داروهای کاهنده کلسترول در بیماران مبتلا به افزایش توأم LDL و VLDL تجویز می‌شوند.

پ) سمیت

تهوع شایع‌ترین عارضه جانبی همه مشتقات اسید فیبریک است. بثورات پوستی در پی مصرف ژمفیروزیل شایع است. در موارد نادر، تعداد گویچه‌های سفید خون یا هماتوکریت کاهش می‌یابد. این داروها می‌توانند تأثیر داروهای ضدانعقاد را تقویت کنند. احتمال تشکیل سنگ‌های صفراوی کلسترولی افزایش می‌یابد؛ در بیماران دارای سابقه سنگ‌های صفراوی، این داروها را باید با احتیاط تجویز کرد. اگر این داروها به همراه مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز تجویز شوند، خطر میوپاتی به شدت افزایش می‌یابد.

درمان ترکیبی

درمان اولیه در تمام بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی، تغییر در رژیم غذایی است، ولی این اقدام اغلب ناکافی است و دارودرمانی باید اضافه شود. دارودرمانی ترکیبی، برای دستیابی به حداکثر اثر کاهنده با حداقل عوارض ممکن و براساس سطح لیپوپروتئین‌های مختلف (LDL، VLDL، HDL) انجام می‌شود.

ترکیب‌های خاصی از داروها مزیت‌هایی به همراه دارند (جدول ۱-۳۵) در حالی که برخی دیگر از این رژیم‌های ترکیبی، چالش‌هایی را ایجاد می‌کنند. با توجه به این‌که رزین‌ها، جذب برخی مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (پرواستاتین، سریواستاتین، آتورواستاتین، فلوواستاتین) را مختل می‌کنند، باید این داروها را حداقل ۱ ساعت قبل یا ۴ ساعت بعد از رزین‌ها مصرف کرد. تجویز هم‌زمان مهارکننده‌های ردوکتاز با فیبرات‌ها یا نیاسین می‌تواند خطر میوپاتی را افزایش دهد.

داروهایی که محدود به هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت هستند

لومی‌تاپید (lomitapide) یک مهارکننده پروتئین حمل‌کننده تری‌گلیسرید میکروزومی (MTP) است. MTP

1- extended-release

2- sustained-release

3- peroxisome proliferator-activated receptor-alpha

HDL مختصری کاهش یافته است.

۳. تجویز کدام یک از داروهای زیر (اگر به تنهایی باشد)، می‌تواند تری‌گلیسرید و کلسترول VLDL را در این بیمار افزایش دهد؟

- الف) آتورواستاتین
- ب) کلستیرامین
- ج) ازتیمیب
- د) ژمفیروزیل
- ه) نیاسین

۴. اگر بیمار باردار باشد، تجویز کدام یک از داروهای زیر به علت ضرر به جنین ممنوع است؟

- الف) کلستیرامین
- ب) ازتیمیب
- ج) فنوفیرات
- د) نیاسین
- ه) پراواستاتین

۵. پزشک برای این بیمار ژمفیروزیل، تجویز می‌کند. مهم‌ترین مکانیسم اثر ژمفیروزیل کدام است؟

- الف) افزایش دفع نمک‌های صفراوی
- ب) افزایش تعداد گیرنده‌های LDL با تمایل بالا
- ج) افزایش ترشح VLDL توسط کبد
- د) افزایش هیدرولیز تری‌گلیسریدها توسط لیپوپروتئین لیپاز

ه) کاهش جذب کلسترول غذایی

۶. عارضه اصلی مصرف ژمفیروزیل کدام است؟

- الف) نفخ و یبوست
- ب) تشکیل سنگ‌های صفراوی
- ج) هیپراوریسمی
- د) آسیب کبدی
- ه) آریتمی قلبی شدید

۱۰-۷: یک مرد ۴۳ ساله به هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت مبتلا می‌باشد. سطح سرمی کلسترول تام و LDL وی به شدت افزایش یافته است. سطح سرمی کلسترول HDL، کلسترول VLDL و تری‌گلیسرید طبیعی یا اندکی بالا است. مادر و برادر بزرگ این بیمار در اثر

نقش اساسی در افزایش تری‌گلیسرید به VLDL در کبد و شیلومیکرون در روده دارد. این مهار ترشح VLDL و در نتیجه تجمع LDL در پلاسما را کاهش می‌دهد. یک عارضه این است که می‌تواند سبب تجمع تری‌گلیسرید در کبد و افزایش ترانس آمینازها شود.

میپومرسن (Mipomersen) یک الیگونوکلوئید antisense است که apoB100 را عمدتاً در کبد مهار می‌کند. واکنش خفیف تا متوسط محل تزریق و علائم شبه آنفلوانزا می‌تواند رخ دهند.

سوالات

۱. PJ یک پسر ۴/۵ ساله است. در بررسی معمول،

متخصص اطفال زانتوم‌های پوستی را تشخیص می‌دهد و درخواست آزمایش چربی می‌کند. اندازه‌گیری مجدد تأیید می‌کند که سطوح کلسترول سرم بیمار بالاست (۹۳۶mg/L). آزمایشات بیشتر تشخیص هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت را تأیید می‌کند. کدام مداخله زیر کمترین اثر را در این بیمار دارد؟

- الف) آتورواستاتین
- ب) ازتیمیب
- ج) لومیتاید
- د) میپومرسن
- ه) نیاسین

۲. یک خانم ۴۶ ساله با سابقه هیپرلیپیدی، دارو مصرف

می‌کرده است. جدول بالا سطح لیپید ناشتا را قبل از درمان و ۶ ماه پس از آغاز دارودرمانی نشان می‌دهد. مقادیر طبیعی نیز نشان داده شده است. به احتمال قوی این بیمار چه دارویی را مصرف می‌کند؟

- الف) کلستینول
- ب) ازتیمیب
- ج) ژمفیروزیل
- د) لوواستاتین
- ه) نیاسین

۳-۶: یک زن ۳۵ ساله به هیپرلیپیدی مختلط خانوادگی مبتلا می‌باشد. سطح سرمی کلسترول تام، کلسترول LDL و تری‌گلیسرید وی افزایش یافته است. غلظت سرمی کلسترول

زمان اندازه گیری لیپید	تری گلیسرید	کلسترول تام	کلسترول LDL	کلسترول VLDL	کلسترول HDL
قبل از درمان	۱۰۰۰	۶۴۰	۱۲۰	۵۰۰	۲۰
شش ماه پس از آغاز درمان	۳۰۰	۲۷۵	۹۰	۱۵۰	۴۰
مقادیر طبیعی	۱۵۰ >	۲۰۰ >	۱۳۰ >	۳۰ >	۳۵ <

انفارکتوس میوکارد قبل از ۵۰ سالگی فوت کرده‌اند. این بیمار اخیراً به آنژین قلبی حین فعالیت دچار شده است (در بالا رفتن از پله‌ها، درد خفیف قفسه‌سینه را ذکر می‌کند). این بیمار اندکی اضافه‌وزن دارد و اکثر شب‌ها مشروب می‌نوشد و یک بسته در هفته سیگار مصرف می‌کند.

۷. مصرف الکل با کدام یک از تغییرات زیر در سطح سرمی لیپیدها در ارتباط است؟

- الف) کاهش شیلومیکرون
- ب) کاهش کلسترول HDL
- ج) کاهش کلسترول VLDL
- د) افزایش کلسترول LDL
- ه) افزایش تری‌گلیسرید

۸. اگر بیمار سابقه نقرس داشته باشد، کدام یک از داروهای زیر می‌تواند این بیماری را تشدید کند؟

- الف) کلستیلول
- ب) ازتیمیب
- ج) ژمفیروزیل
- د) نیاسین
- ه) سیمواستاتین

۹. پس از مشاوره در رابطه با تغییر شیوه زندگی و رژیم غذایی، پزشک آتورواستاتین تجویز می‌کند. در جریان درمان با آتورواستاتین، پایش منظم کدام یک از موارد زیر لازم است؟

- الف) BUN
- ب) آلانین و آسپاراتات آمینوترانسفراز
- ج) پلاکت‌ها
- د) گویچه‌های سرخ خون
- ه) اسید اوریک

۱۰. شش ماه بعد از آغاز درمان با آتورواستاتین، سطح کلسترول تام و LDL بیمار همچنان بالاتر از حد طبیعی

است و علی‌رغم مصرف منظم داروهای ضدآنژین، حملات آنژینی ادامه دارد. پزشک ازتیمیب را به درمان قلبی می‌افزاید. مهم‌ترین مکانیسم اثر این دارو کدام است؟

- الف) کاهش ساخت لیپید در بافت چربی
- ب) کاهش ترشح VLDL توسط کبد
- ج) کاهش جذب گوارشی کلسترول
- د) افزایش آندوسیتوز HDL توسط کبد
- ه) افزایش هیدرولیز لیپید توسط لیپوپروتئین لیپاز

پاسخ‌ها

۱. هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت به علت جهش‌هایی ایجاد می‌شود که منجر به گیرنده‌های LDL با عملکرد بد می‌شود و توانایی برداشت LDL از خون را ندارند. گزینه‌های ب تا ه اثر کاهنده کلسترول دارند. لومیبیاتید و میومرسن برای بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی لازم هستند. مهارکننده‌های ردوکتاز مانند، آتورواستاتین روی گیرنده‌های LDL عملکردی کار می‌کنند تا اثر کاهنده LDL اخذ شود و بنابراین در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت اثر ندارند. پاسخ گزینه "الف" است.

۲. این بیمار با افزایش شدید تری‌گلیسرید، افزایش کلسترول VLDL و کاهش کلسترول HDL مراجعه کرده است. شش ماه بعد از آغاز دارودرمانی، سطح تری‌گلیسرید و کلسترول VLDL به شدت کاهش یافته و سطح کلسترول HDL دو برابر شده است. تجویز نیاسین می‌تواند تمام این تغییرات مطلوب (به ویژه افزایش قابل توجه کلسترول HDL) را ایجاد کند. هرچند ژمفیروزیل سطح تری‌گلیسرید و VLDL را کاهش می‌دهد، چنین افزایش شدیدی در کلسترول HDL و کاهش در کلسترول LDL ایجاد نمی‌کند. پاسخ گزینه "ه" است.

آسپاراتات آمینوترانسفراز به عنوان شاخص آسیب کبدی اندازه گیری می شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۱۰. مهم ترین اثر شناخته شده از تیمیب، مهار جذب کلسترول از روده است. پاسخ گزینه "ج" است.

پاسخ حفظ مهارت: آنزیم قلبی

(فصل ۱۲ را ببینید)

۱. سه نوع اصلی آنزیم قلبی عبارتند از (۱) آنزیم حین فعالیت، علت آن، یک پلاک ثابت است که یک یا چند شریان کرونر را تامپوری مسدود می کند، (۲) آنزیم وازواسپاستیک، علت آن، اسپاسم غیر قابل پیش بینی و برگشت پذیر کرونر است، و (۳) آنزیم قلبی ناپایدار. این نوع، مدت کوتاهی قبل از انفارکتوس میوکاردر رخ می دهد و به درمان اورژانسی نیاز دارد.
۲. سه گروه داروی اصلی که در درمان آنزیم به کار می روند، عبارتند از: نیترات ها، مهارکننده های کاتال کلسیم و مهارکننده های گیرنده بتا. نیترات ها در تمام انواع آنزیم مفید هستند. مهارکننده های کاتال کلسیم در درمان آنزیم حین فعالیت و آنزیم وازواسپاستیک مفید هستند. این داروها را می توان به همراه مهارکننده های گیرنده بتا و نیتروکلیسرین در افراد مبتلا به آنزیم ناپایدار مقاوم تجویز کرد. مهارکننده های گیرنده بتا در آنزیم وازواسپاستیک و در عمده های آنزیم حین فعالیت مفید نیستند. این داروها عمدتاً برای پیشگیری از آنزیم حین فعالیت و در درمان اورژانسی سندرم های حار کرونر به کار می روند.

۳. در برخی بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مختلط خانوادگی و افزایش VLDL، رزین ها می توانند سطح VLDL و تری گلیسرید را افزایش دهند، هرچند سطح کلسترول LDL را کاهش می دهند. پاسخ گزینه "ب" است.
۴. مهارکننده های HMG - CoA ردوکتاز در دوران بارداری نباید تجویز شوند، زیرا خطر ناهنجاری جنینی وجود دارد. پاسخ گزینه "ه" است.
۵. مکانیسم اصلی شناخته شده برای ژمفیروزیل، افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز مرتبط با سلولهای اندوتلیال مویرگی است. ژمفیروزیل و سایر فیبرات ها ترشح VLDL را کاهش می دهند و احتمالاً این عمل را با تحریک اکسیداسیون اسید چرب توسط کبد انجام می دهند. پاسخ گزینه "د" است.
۶. عارضه مهم فیبرات ها، افزایش خطر تشکیل سنگ های صفراوی است که ممکن است ناشی از افزایش دفع صفراوی کلسترول باشد. پاسخ گزینه "ب" است.
۷. مصرف درازمدت اتانول می تواند سطح سرمی VLDL و تری گلیسرید را افزایش دهد. این یکی از دلایلی است که بیمار مبتلا به الکلیسم را در معرض خطر پانکراتیت قرار می دهد. همچنین مصرف درازمدت اتانول، احتمالاً سطح HDL سرم را افزایش می دهد. پاسخ گزینه "ه" است.
۸. نیاسین می تواند هیپراوریسمی و عدم تحمل گلوکز را تشدید کند. پاسخ گزینه "د" است.
۹. دو عارضه اصلی مهارکننده های HMG - CoA ردوکتاز عبارتند از سمیت کبدی و میوپاتی. در هر بیمار باید قبل از مصرف این داروها و سپس در فواصل منظم، تست های کبدی را ارزیابی کرد. سطح سرمی آلانین و

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- نقش لیپوپروتئین ها را در تشکیل پلاک های آترواسکلروتیک شرح دهید.
- رژیم درمانی را در درمان هیپرلیپوپروتئینمی توضیح دهید.
- پنج گروه اصلی داروهای که برای درمان هیپرلیپیدمی به کار می روند و مکانیسم اثر، تأثیر بر غلظت لیپید سرم و عوارض جانبی آنها را شرح دهید.
- براساس مقادیر پایه لیپید سرم، یک رژیم دارویی منطقی ارائه دهید.
- ضرورت دارودرمانی ترکیبی برای برخی از بیماری ها و سه نمونه از این رژیم ترکیبی را ذکر کنید.

جدول خلاصه داروها: داروهای مورد استفاده در درمان هیپرلیپیدمی

سمیت، اختلال عملکرد کبدی، ایجاد ناهنجاری جنینی	فارماکوکینتیک	کاربرد بالینی	سازوکار اثر	ربرگروه
--	---------------	---------------	-------------	---------

استاتین‌ها

آتورواستاتین، سیمواستاتین، روسواستاتین	مهار HMG-CoA ردوکتاز	بیماری آترواسکلروتیک عروق (پیشگیری اولیه و ثانویه)؛ سندرم‌های حاد کرونری	تجویز خوراکی؛ متابولیسم وابسته به CYP450 (2C9 و 3A4)؛ با رقابت‌کننده‌ها / مهارکننده‌های CYP تداخل می‌کند	میوپاتی، اختلال عملکرد کبد، تراتوژن
--	-------------------------	---	--	--

فلوواستاتین، پراواستاتین، لوواستاتین: مشابه بقیه با کارایی کمتر

فیبرات‌ها

ژمفیبروزیل، فتوفیبرات	آگونیست‌های PPAR- α (۱)	هیپرتری‌گلیسیریدمی، کلسترول HDL پایین	تجویز خوراکی	میوپاتی، اختلال عملکرد کبد، کلستاز
رزین‌های متصل شونده به اسیدهای صفراوی کلستیپول	از بازجذب اسیدهای صفراوی در دستگاه گوارش جلوگیری می‌کند	افزایش کلسترول LDL خارش	تجویز خوراکی؛ با جذب برخی داروها و ویتامین‌ها تداخل می‌کند	یبوست، نفخ

کلستیرامین، کله‌سوالام: مشابه کلستیپول

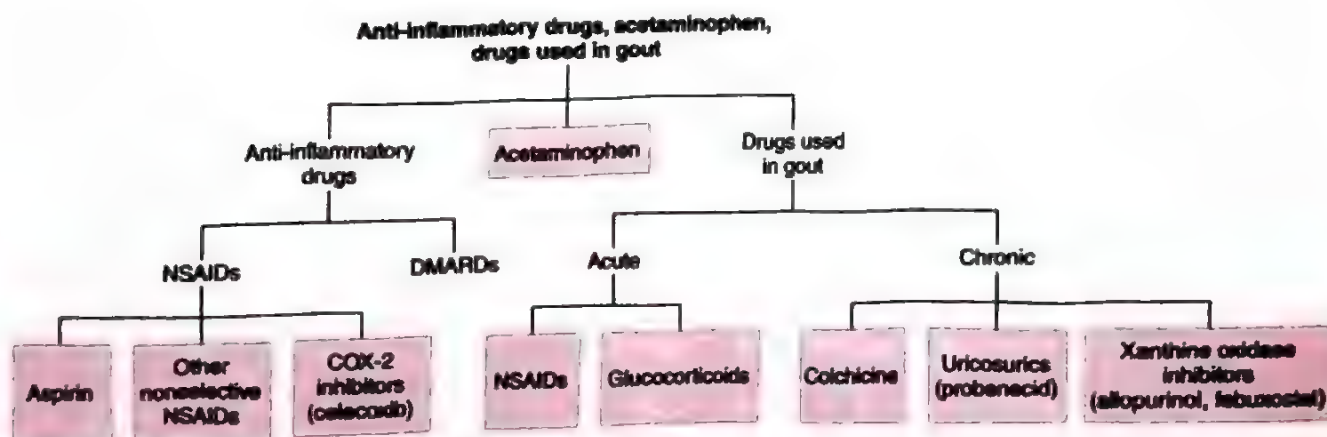
مهارکننده‌های جذب استرول

از تیمپ	با اتصال به ناقل استرول NPC1L1 جذب روده‌ای آن را کاهش می‌دهد	افزایش کلسترول LDL فیتواسترولمی	تجویز خوراکی	ندرتاً اختلال عملکرد کبد، میوزیت
نیاسین	تولید کلسترول VLDL و غلظت کلسترول LDL را کاهش می‌دهد؛ کلسترول HDL را افزایش می‌دهد	کلسترول HDL پایین، VLDL و LDL بالا	تجویز خوراکی	تحریک گوارشی، برافروختگی، سمیت کبدی، هیپراوریسمی، ممکن است تحمل به گلوکز را کاهش دهد

۱- PPAR- α گیرنده فعال شونده توسط پرولیفاتینو-آلفا؛ اثرات کاهنده تری‌گلیسرید مربوط به اسیدهای چرب امگا-۳ نیز به این گیرنده مربوط می‌شود.

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، استامینوفن، داروهای ضد آرتريت روماتوئید و ضد نقرس

التهاب پاسخی پیچیده به آسیب سلولی است که اساساً در بافت همبندی عروق رخ می‌دهد و غالباً پاسخ‌های ایمنی را در پی دارد. میانجی‌های التهاب، وظیفه از میان برداشتن علت آسیب سلولی و پاکسازی آثار بازممانده را به عنوان مقدمه‌ای برای ترمیم بافت به عهده دارند. متأسفانه التهاب سبب درد نیز می‌شود و در مواردی که علت آسیب از بین نمی‌رود، سبب درد مزمن و آسیب بافتی می‌گردد، مانند آنچه در آرتريت روماتوئید دیده می‌شود. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) و استامینوفن غالباً در کنترل درد التهابی مؤثر می‌باشند. سایر روش‌های درمانی که به منظور کاهش التهاب تجویز می‌شوند فرآیندهای ایمنی را هدف قرار می‌دهند. اینها شامل گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای ضد روماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری (DMARDs) هستند. نقرس یک بیماری التهابی مفصل است که به علت رسوب کریستال‌های اسید اوریک رخ می‌دهد. درمان حملات حاد روی روند التهابی متمرکز است در حالی که درمان نقرس مزمن هم روندهای التهابی و هم تولید و حذف اسید اوریک را مورد توجه قرار می‌دهد.



و سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDها؛ جدول ۱-۳۶) است. سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDها) غیرانتخابی قدیمی (ایبوپروفن، ایندومتاسین، و داروهای دیگر)، قدرت، تأثیر

آسپیرین و سایر NSAIDهای غیرانتخابی

الف) طبقه‌بندی و داروهای نمونه
آسپیرین (اسید استیل سالیسیلیک) سردسته سالیسیلات‌ها

واژه‌های کلیدی

دارویی که تب را کاهش می‌دهد (مانند آسپرین، NSAID ها و استامینوفن)	تب‌بر
آنزیم‌های مسئول در سنتز لکوترین (LOX) و پروستاگلاندین (COX) (شکل ۲-۳۶).	COX و LOX
داروهایی که فرایندهای سوخت و ساز ضروری سلول را مختل می‌کنند، به ویژه حفظ و نسخه‌برداری از DNA و تقسیم سلولی. چنین داروهایی که سلولهای در حال تقسیم را به سرعت می‌کشند؛ عمدتاً برای شیمی‌درمانی سرطان و سرکوب ایمنی به کار می‌روند (فصل‌های ۵۴ و ۵۵).	داروهای سیتوتوکسیک
داروهای ضدروماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری. گروه متنوعی از داروها که فرایندهای التهابی زمینه‌ساز آرتریت روماتوئید و بیماری‌های خودایمنی مشابه را تعدیل می‌کنند؛ اثرات بالینی آنها به کندی (در عرض چند هفته تا چند ماه) ظاهر می‌گردد.	داروهای DMARD
مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز؛ کلمه غیراستروئیدی آنها را از داروهای استروئیدی متمایز می‌نماید (مانند کورتیزول؛ فصل ۳۹)	داروهای NSAID
یک سندرم نادر تخریب سریع کبد و انسفالوپاتی در اطفال تحت درمان با آسپرین در خلال یک عفونت ویروسی	سندرم Reye
یک سیتوکین است که نقش محوری در التهاب دارد.	TNF- α
دارویی که دفع کلیوی اسید اوریک را افزایش می‌دهد.	داروی اوریکوزوریک
آنزیم کلیدی در مسیر متابولیسم پورین (purine) که هیپوگزانتین را به گزانتین و گزانتین را به اسید اوریک تبدیل می‌کند.	گزانتین اکسیداز

می‌شود، در حالی که COX-2 در لنفوسیت‌های فعال شده، سلول‌های چندهسته‌ای و سایر سلول‌های التهابی وجود دارد. آسپرین و NSAID های غیرانتخابی هر دو ایزوفرم سیکلواکسیژناز را مهار می‌کنند و لذا ساخت پروستاگلاندین و ترومبوکسان در سراسر بدن کاهش می‌یابد. علاوه بر اختلال در آزادسازی پروستاگلاندین‌های دخیل در التهاب، آزادسازی پروستاگلاندین‌های ضروری برای حفظ تعادل طبیعی سلول نیز مختل می‌شود. مهارکننده‌های انتخابی COX-2 تأثیر کمتری بر پروستاگلاندین‌های دخیل در عملکرد طبیعی سلول، خصوصاً در دستگاه گوارش دارند. تفاوت عمده مکانیسم اثر آسپرین و سایر NSAID ها این است که آسپرین (اما نه متابولیت فعال آن، سالیسیلات)، سیکلواکسیژناز را استیله و نتیجتاً، به شکل غیرقابل برگشت مهار می‌کند، در حالی که مهار ناشی از سایر NSAID ها برگشت‌پذیر است. عملکرد برگشت‌ناپذیر آسپرین، مدت اثر ضدپلاکت آن را افزایش می‌دهد و این اساس استفاده از آن به عنوان یک داروی ضد پلاکت است (فصل ۳۴).

ضد درد و ضدالتهاب، و مدت اثر متفاوت دارند. ایبوپروفن و ناپروکسن کارایی متوسطی دارند. ایندومتاسین تأثیر ضدالتهاب قوی‌تر و کتورولاک^۱ تأثیر ضد درد قوی‌تر دارد. سلکوکسیب^۲ اولین عضو زیرگروه جدیدتر NSAID ها بود. این دارو مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) است که به دنبال تلاش برای ساخت دارویی با عوارض گوارشی کمتر و مهار COX و حفظ عملکرد مؤثر، تولید شد. متأسفانه، کارآزمایی‌های بالینی که روی برخی از مهارکننده‌های COX-2 بعداً انجام شده‌اند، حاکی از شیوع بیشتر حوادث ترومبوتیک قلبی عروقی نسبت به داروهای غیرانتخابی بوده‌اند.

ب) مکانیسم اثر

همان طور که در فصل ۱۸ ذکر شد، سیکلواکسیژناز آنزیمی است که اسید آراشیدونیک را به پیش‌سازهای اندوپراکسید^۳ پروستاگلاندین‌ها، میانجی‌های مهم التهاب، تبدیل می‌کند (شکل ۱-۳۶) و حداقل دو ایزوفرم متفاوت دارد: COX-1 و COX-2. COX-1 عمدتاً در سلول‌های غیرالتهابی دیده

جدول ۱-۳۶. NSAID های منتخب.

دارو	نیمه عمر (ساعت)
آسپیرین	۰/۲۵
سلکوکسیب	۱۱
دیکلوفناک	۱/۱
دیفلونو سال	۱۳
اتودولاک	۶/۵
فتوپروفن	۲/۵
فلوریپروفن	۳/۸
ایبوپروفن	۲
ایندومتاسین	۴ الی ۵
کتوپروفن	۱/۸
ملوکسیکام	۲۰
ناپومتون ^۱	۲۶
ناپروکسن	۱۴
اکاپروژین	۵۸
پیروکسیکام	۵۷
سالیسیلات ^۲	۲-۱۹
سولینداک	۸
تولمتین	۱

۱. ناپومتون یک پیش‌دارو است؛ نیمه عمر برای متابولیت فعال آن است.

۲. متابولیت ضد التهابی اصلی آسپیرین. سالیسیلات معمولاً به شکل آسپیرین داده شود.

پ) اثرات

مشتقات اسید آراشیدونیک میانجی‌های مهم التهاب هستند؛ مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز تظاهرات التهاب را کاهش می‌دهند، هرچند هیچ تأثیری بر آسیب بافتی یا واکنش‌های ایمنی ندارند. ساخت پروستاگلاندین‌ها در CNS که توسط موادم تب‌زا (پیروزن‌ها) افزایش می‌یابد، با تجویز این مهارکننده‌ها سرکوب می‌شود و در نتیجه، تب کاهش می‌یابد (عملکرد تب‌بری). مکانیسم ضددرد این داروها به طور کامل شناسایی نشده است. با کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها در بافت آسیب‌دیده، فعالیت حس‌گرهای محیطی درد ممکن است کاهش یابد؛ اما علاوه بر آن یک مکانیسم مرکزی فعال است. هم‌چنین مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، عملکرد هومئوستاتیک پروستاگلاندین‌ها را مختل می‌کنند. از همه

مهم‌تر این داروها تأثیر پروستاگلاندین‌ها در حفاظت از سلول‌ها در دستگاه گوارش و خودتنظیمی عملکرد کلیه را کاهش می‌دهند.

ت) فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی

۱. آسپیرین — آسپیرین سه دامنه دوز درمانی دارد: دامنه پایین ($> 300\text{mg}$ در روز) در کاهش تجمع پلاکتی موثر است؛ دوزهای متوسط ($2400\text{--}3000\text{mg}$ در روز) اثرات ضددرد و تب‌بر دارد؛ و دوزهای بالا ($4000\text{--}2400\text{mg}$ در روز) برای اثر ضد التهاب تجویز می‌شود. آسپیرین به آسانی جذب، و بعد از هیدرولیز در خون و بافت‌ها، به استات و اسید سالیسیلیک تبدیل می‌شود. سالیسیلات یک مهارکننده غیرانتخابی و برگشت‌پذیر سیکلواکسیژناز است. دفع سالیسیلات در دوزهای پایین از درجه اول و نیمه‌عمر آن ۳ تا ۵ ساعت است. در دوزهای بالا (ضدالتهاب)، نیمه‌عمر به ۱۵ ساعت (یا بیشتر) می‌رسد و دفع به صورت درجه صفر^۱ می‌شود. دفع به صورت طریق کلیه است.

۲. سایر NSAID ها — این داروها به خوبی از راه خوراکی جذب می‌شوند. نیمه‌عمر ایبوپروفن در حدود ۲ ساعت است و نسبتاً بی‌خطر می‌باشد؛ این دارو ارزان‌ترین NSAID قدیمی غیرانتخابی است. مزیت ناپروکسن و پیروکسیکام، نیمه‌عمر طولانی‌تر آنها (جدول ۱-۳۶) است که امکان تجویز به دفعات کمتر فراهم می‌شود. این داروها برای درمان درد خفیف تا متوسط تجویز می‌شوند، به ویژه در دردهای ناشی از التهاب عضلانی اسکلتی مانند آنچه در آرتريت و نقرس دیده می‌شود. هم‌چنین این‌ها، برای درمان سایر اختلالات نظیر درد قاعدگی، سردرد و مجرای شریانی باز در نوزاد نارس به کار می‌روند. کتورولاک عمدتاً به عنوان یک مسکن سیستمیک تجویز می‌شود، نه یک داروی ضدالتهاب (هرچند ویژگی‌های یک NSAID غیرانتخابی را دارد). کتورولاک تنها NSAID قابل تجویز از راه تزریقی است. NSAID های غیرانتخابی تشکیل پولیپ‌ها را در افراد مبتلا به پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی اولیه کاهش می‌دهند. مصرف درازمدت NSAID ها، خطر سرطان کولون را کاهش می‌دهد.



شکل ۱-۳۶. میانجی‌های پروستانوئید مشتق از اسید آراشیدونیک و محل‌های عملکرد دارو. ASA، استیل سالیسیلیک اسید (آسپیرین)؛ LT، لکوترین؛ NSAID: داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی.

۱. آسپیرین — شایع‌ترین عارضه جانبی دوزهای ضد التهاب

آسپیرین، ناراحتی معده است. مصرف درازمدت آن می‌تواند به زخم معده، خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی، و عوارض کلیوی، شامل نارسایی حاد و نفريت بینابینی بیانجامد. آسپیرین زمان خونریزی (Bleeding time: BT) را افزایش می‌دهد (فصل ۳۴). وقتی ساخت پروستاگلاندین حتی با دوز پایین آسپیرین متوقف می‌شود، افراد مبتلا به بیش‌حساسیتی آسپیرین (بویژه توأم با پولیپ بینی)، در اثر افزایش ساخت لکوترین‌ها ممکن است به آسم دچار شوند. در این نوع افزایش حساسیت، تجویز هر نوع NSAID ممنوع است. در دوزهای بالاتر آسپیرین، وزوز گوش، سرگیجه، افزایش تهویه، و آلكالوز تنفسی مشاهده می‌گردد. در دوزهای بسیار

بالا، اسیدوز متابولیک، کاهش آب بدن، افزایش درجه حرارت بدن، کلاپس، کما و مرگ روی می‌دهد. اگر در اطفال مبتلا به عفونت‌های ویروسی از آسپیرین استفاده شود، خطر ایجاد سندرم رای که یک سندرم نادر اما جدی تخریب سریع کبدی و انسفالوپاتی است، افزایش می‌یابد. هیچ پادزهر اختصاصی برای آسپیرین وجود ندارد.

۲. NSAIDهای غیرانتخابی — مانند آسپیرین، این داروها همراه با اختلالات شدید گوارشی هستند، اما میزان وقوع آن به نسبت آسپیرین کمتر است. خطر آسیب کلیوی با مصرف هر نوع NSAID، بویژه در افراد مبتلا به بیماری کلیوی زمینه‌ای، وجود دارد. با توجه به این‌که این داروها از راه کلیه دفع می‌شوند، در پی آسیب کلیوی، سطح سرمی آنها بالاتر و

آنزيم سوم (COX-3) را در CNS مهار کند.

پ) اثرات

استامینوفن یک داروی مسکن و تببر است که تأثیر ضدالتهاب یا ضدپلاکت ندارد.

ت) فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی

استامینوفن برای همان اندیکاسیون‌های آسپیرین با دوز متوسط به کار می‌رود. بنابراین استامینوفن یک جایگزین آسپیرین محسوب می‌شود (بویژه در اطفال مبتلا به عفونت‌های ویروسی و افراد مبتلا به هر نوع عدم تحمل آسپیرین). استامینوفن به خوبی از راه خوراکی جذب و در کبد متابولیزه می‌شود. نیمه‌عمر آن، که در افراد دارای عملکرد طبیعی کبد ۲ تا ۳ ساعت است، تحت تأثیر بیماری کلیوی قرار نمی‌گیرد.

حفظ چهارب: مسکن‌های اویژندگی و آناکوئیس‌های

آنها (فصل ۳۱ را ببینید)

هرچند NSAIDها و استامینوفن برای درمان درد خفیف تا متوسط مفید هستند، مهار درد شدید معمولاً به یک اویژند نیاز دارد.

۱. یک اویژند قوی، متوسط و ضعیف را نام ببرید.

۲. شایع‌ترین عوارض جانبی اویژندهای قوی و متوسط را نام ببرید.

۳. کدام دارو برای درمان مسمومیت با یک اویژند مفید است؟

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ث) عوارض

در دوزهای درمانی، استامینوفن عوارض چندانی در اکثر افراد ندارد. با این حال، در موارد مسمومیت یا در افراد مبتلا به اختلال شدید کبدی، این دارو یک هپاتوتوکسین خطرناک است. مکانیسم مسمومیت شامل اکسیدشدن به واسطه‌های سمی توسط آنزیم‌های فاز I سیتوکروم P450 می‌باشد. این

سمی‌تر می‌شود. مصرف کتورولاک تزریقی عموماً باید محدود به ۷۲ ساعت باشد زیرا خطر آسیب دستگاه گوارش یا کلیه با مصرف طولانی‌تر وجود دارد. همچنین عوارض خونی شدید در پی مصرف ایندومتاسین مشاهده شده است.

۳. مهارکننده‌های انتخابی COX-2 (سلکوکسیب، روفکوکسیب^۱، والدکوکسیب^۲) - احتمال ایجاد عوارض گوارشی (مانند زخم معده و خونریزی گوارشی) با مصرف این داروها، کمتر است. میزان خطر ایجاد آسیب کلیوی مهارکننده‌های COX-2 و مهارکننده‌های غیرانتخابی COX یکسان است که احتمالاً به علت اثرات هومئوستاتیک کلیوی ناشی از COX-2 می‌باشد. یافته‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهند که مهارکننده بسیار انتخابی COX-2 از جمله روفکوکسیب و والدکوکسیب سبب افزایش خطر سکته و حمله قلبی می‌شوند. تصور می‌شود افزایش خطر ترومبوز شریانی به علت اثر بازدارندگی بیشتر مهارکننده‌های COX-2 بر ساخت پروستاگلندین اندوتلیوم (PGI₂) نسبت به تشکیل ترومبوکسان A₂ (TXA₂) پلاکتی باشد. پروستاگلندین باعث انقباض عروقی و مهار تجمع پلاکتی می‌شود، در حالی که TXA₂ اثراتی برعکس دارد. مهارکننده‌های متعدد COX-2 از بازار دارویی جمع‌آوری شده‌اند و بقیه آنها با برچسب هشداردهنده افزایش خطر ترومبوز عرضه می‌شوند.

استامینوفن

الف) طبقه‌بندی و داروی نمونه

در ایالات متحده، استامینوفن تنها داروی مسکن غیرضدالتهابی است که بدون نیاز به نسخه تجویز می‌شود. فناستین، یک پیش‌داروی سمی که به استامینوفن تبدیل می‌شود، هنوز در برخی کشورها در دسترس است.

ب) مکانیسم اثر

مکانیسم اثر ضددرد استامینوفن ناشناخته است. این دارو یک مهارکننده ضعیف COX1 و COX-2 در بافت‌های محیطی است و به همین دلیل، تأثیر ضدالتهاب ندارد. مطالعات نشان می‌دهد که استامینوفن ممکن است یک

جدول ۲-۳۶. برخی داروهای ضدروماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری

Drug	Other Clinical Uses	Toxicity When Used for Rheumatoid Arthritis
Abatacept (T-cell modulator)		Infection, exacerbation of COPD, hypersensitivity reactions
Anti-IL-1 drugs (anakinra, rilonacept, and canakinumab)		Injection-site reaction, infection, neutropenia
Anti-IL-6 drugs (tocilizumab)		Upper respiratory tract infections, headache, hypertension, and elevated liver enzymes
Anti-TNF- α drugs (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab)	Inflammatory bowel disease, other rheumatic disorders	Infection, lymphoma, hepatotoxicity, hematologic effects, hypersensitivity reactions, cardiovascular toxicity
Belimumab (inhibits B-lymphocyte stimulator [BLyS])	Systemic lupus erythematosus	Nausea, diarrhea, and respiratory tract infection
Cyclosporine	Tissue transplantation	Nephrotoxicity, hypertension, liver toxicity
Gold compounds		Many adverse effects, including diarrhea, dermatitis, hematologic abnormalities
Hydroxychloroquine, chloroquine	Antimalarial	Rash, gastrointestinal disturbance, myopathy, neuropathy, ocular toxicity
Leflunomide		Teratogen, hepatotoxicity, gastrointestinal disturbance, skin reactions
Methotrexate	Anticancer	Nausea, mucosal ulcers, hematotoxicity, hepatotoxicity, teratogenicity
Penicillamine	Chelating agent	Many adverse effects, including proteinuria, dermatitis, gastrointestinal disturbance, hematologic abnormalities
Rituximab	Non-Hodgkin's lymphoma	Infusion reaction, rash, infection, cardiac toxicity
Sulfasalazine	Inflammatory bowel disease	Rash, gastrointestinal disturbance, dizziness, headache, leukopenia
Tofacitinib (Janus kinase inhibitor)		Infection, neutropenia, anemia, and increases in LDL and HDL

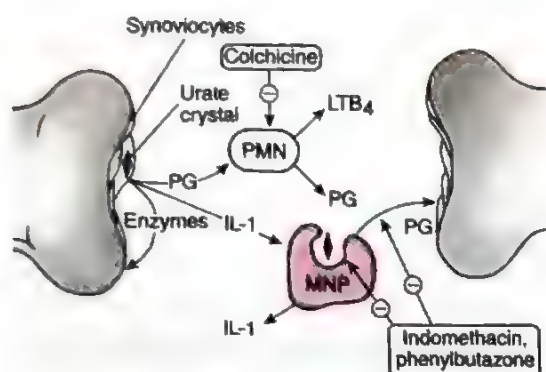
تأثیر ضدالتهاب دارند (جدول ۲-۳۶). به این داروها تعدیل‌کننده سیر بیماری گفته شده، زیرا برخی شواهد نشان می‌دهد که مصرف آنها، روند آسیب مفصلی را کند یا حتی معکوس می‌نماید - تأثیری که هرگز با مصرف NSAID دیده نمی‌شود. به این داروها کنداثر گفته شده، زیرا تأثیر مفید آنها ممکن است بعد از ۶ هفته تا ۶ ماه ظاهر گردد. کورتیکواستروئیدها را می‌توان داروهای ضدالتهاب با سرعت اثر متوسط محسوب کرد، زیرا سرعت اثر آنها کندتر از NSAID ولی سریع‌تر از DMARD است. با این حال، بدلیل عوارض جانبی متعدد، کورتیکواستروئیدها را نمی‌توان برای مصرف دازمدت تجویز کرد (فصل ۳۹) و از این داروها برای مهار موارد تشدید بیماری، به طور موقت استفاده می‌شود. همچنین در افراد مبتلا به بیماری شدید که به سایر داروها جواب نمی‌دهند، مصرف درازمدت کورتیکواستروئیدها مجاز است.

پدیده زمانی روی می‌دهد که سوبستراهای مربوط به واکنش‌های کنژوگاسیون مرحله II (استات و گلوکوکورونید) وجود نداشته باشند (فصل ۴). تجویز سریع استیل‌سیستئین که دهنده گروه سولفیدریل است، پس از مصرف دوزهای بالای استامینوفن نجات‌بخش است. افرادی که به طور منظم بیش از سه بار در روز نوشیدنی الکلی مصرف می‌کنند، در معرض خطر سمیت کبدی ناشی از استامینوفن هستند (فصل‌های ۴ و ۲۳).

داروهای ضد روماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری (DMARDs)

الف) طبقه‌بندی

این گروه داروهای ناهمگن، در چند بیماری بافت همبند،



شکل ۲-۳۶. محل های اثر برخی داروهای ضدالتهاب در یک مفصل مبتلا به نقرس. سینوویوسیت هایی که در اثر بلورهای اسید اوریک آسیب دیده اند، پروستاگلاندین ها (PG)، اینترلوکین ها (IL) و سایر میانجی های التهاب را آزاد می کنند. همچنین لکوسیت های چند هسته ای (PMN)، ماکروفاژها و سایر سلولهای التهابی که به مفصل وارد می شوند، مواد مؤثر در التهاب، از جمله لکوترین ها (مانند LTB_4)، را آزاد می کنند که سلولهای التهابی بیشتری را به ناحیه می کشند. کلشی سین بر میکروتوبول ها در سلولهای التهابی اثر می کند. NSAID ها بر سیکلواکسیژناز ۲ در تمام سلولهای مفصلی اثر می کنند.

داروها را دریافت می کنند ضروری است. عوارض جانبی این داروها در جدول ۲-۳۶ ذکر شده است.

داروهای مورد استفاده در نقرس

الف) طبقه بندی و داروهای نمونه

در نقرس با افزایش غلظت های سرمی اسید اوریک همراه است. حملات حاد التهاب مفاصل در اثر رسوب بلورهای اسید اوریک ایجاد می شود. شیوه های درمان عبارتند از: (۱) کاهش التهاب در جریان حملات حاد (با کلشی سین، NSAID ها یا گلوکوکورتیکوئیدها؛ شکل ۲-۳۶)؛

- | | |
|--------------------------|-----------------|
| 1- sulfasalazine | 3- cyclosporine |
| 2- hydroxychloroquine | 6- abatacept |
| 4- leflunomide | 9- adalimumab |
| 5- mycophenolate mofetil | 11- anakinra |
| 7- rituximab | 13- auranofin |
| 8- infliximab | |
| 10- etanercept | |
| 12- aurothioglucose | |

ب) مکانیسم عمل و اثرات

مکانیسم اثر داروهای DMARD مورد استفاده در درمان آرتريت روماتوئيد به طور کامل درک نشده است. داروهای سیتوتوکسیک در آرتريت روماتوئيد (مانند متوترکسات) احتمالاً تعداد سلول های ایمنی و در نتیجه، پاسخ التهابی را کنترل می کنند. بسیاری از داروهای این گروه در درمان سرطان کاربرد دارند (فصل ۵۴). دیگر داروها با فعالیت لنفوسیت های T (از جمله سولفاسالازین^۱، هیدروکسی کلروکین^۲، سیکلوسپورین^۳، لفلونوماید^۴، مایکوفنولات موفتیل^۵، آباتاسپت^۶)، لنفوسیت های B (ریتوکسیماب^۷) یا ماکروفاژها (ترکیبات طلا) تداخل می کنند. در سال های اخیر داروهای بیولوژیک بر مبنای ایمونوگلوبولین که عملکرد عامل نکروز تومور آلفا را مهار می کنند (از جمله اینفلیکسیماب^۸، آدالیموماب^۹، اتانرسپت^{۱۰} و همچنین آناکینرا^{۱۱} که آنتاگونیست نو ترکیب انسانی گیرنده اینترلوکین - ۱ می باشد، در درمان آرتريت روماتوئيد مؤثر بوده اند. اثرات سرکوبگر ایمنی این داروها با جزئیات در فصل ۵۵ آمده است.

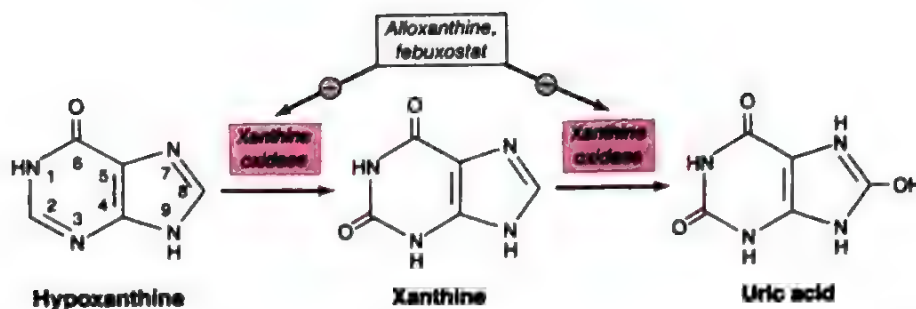
پ) فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی

سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین، متوترکسات، سیکلوسپورین، پنی سیلامین، و لفلونوماید از راه خوراکی تجویز می شوند. داروهای مهارکننده $TNF-\alpha$ از راه تزریقی به کار می روند. ترکیبات طلا از راه تزریقی (سدیم تیومالات طلا و اوروتیوگلوز^{۱۲}) و از راه خوراکی (اورانوفین^{۱۳}) تجویز می شوند اما به ندرت مورد استفاده قرار می گیرند.

به صورت فزاینده از DMARD ها به ویژه دوزهای اندک متوترکسات در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئيد متوسط تا شدید به منظور بهبود پیشرفت بیماری استفاده می شود. برخی از این داروها در سایر بیماری های روماتیسمی از جمله لوپوس اریتماتوز، آرتريت مرتبط با سندرم شوگرن، اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتريت روماتوئيد جوانان و سایر اختلالات ایمنی استفاده می شود (فصل ۵۵).

ت) عوارض

تمام داروهای تعدیل کننده سیر بیماری می توانند عوارض خطرناک و مرگبار ایجاد کنند. پایش دقیق بیمارانی که این



شکل ۳-۳۶. عملکرد گزانتین اکسیداز در ساخت اسید اوریک و متابولیسم آلپورینول.

کلشی‌سین برای پیشگیری از حملات نقرس در افراد دارای سابقه حملات حاد متعدد تجویز می‌شود. همچنین کلشی‌سین در درمان تب مدیترانه‌ای به کار می‌رود؛ این یک بیماری با علت ناشناخته است که مشخصه آن، تب، هپاتیت، پریتونیت، پلوریت، آرتریت و گاه آمیلوئیدوز می‌باشد. ایندومتاسین، برخی گلوکوکورتیکوئیدها و کلشی‌سین از راه خوراکی تجویز می‌شوند؛ فرآورده‌های تزریقی گلوکوکورتیکوئیدها و کلشی‌سین نیز در دسترس است.

۴. سمیت — NSAID ها ممکن است آسیب کلیوی ایجاد کنند و ایندومتاسین، علاوه بر آن، می‌تواند باعث سرکوب مغز استخوان شود. دوره‌های کوتاه‌مدت مصرف گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند تغییرات رفتاری و اختلال تنظیم قندخون ایجاد کند. با توجه به این‌که کلشی‌سین می‌تواند آسیب شدید کبد یا کلیه ایجاد کند، دوز آن را باید به دقت زیر نظر گرفت و محدود کرد. مصرف مقادیر بیش از حد این دارو در اغلب موارد، کشنده است.

پ) داروهای اوریکوزوریک

۱. مکانیسم — به طور طبیعی بیش از ۹۰٪ اسید اوریک تصفیه شده توسط کلیه، از لوله‌های پروگزیمال کلیه، بازجذب می‌شود. داروهای اوریکوزوریک (پروبنسید، سولفین پیرازون)، اسیدهای ضعیفی هستند که با اسید اوریک در توبول‌های پروگزیمال برای بازجذب توسط مکانیسم انتقال اسیدهای ضعیف، رقابت می‌کنند و بنابراین

(۲) تسریع در دفع کلیوی اسید اوریک با داروهای اوریکوزوریک (پروبنسید یا سولفین پیرازون)؛ و (۳) کاهش تبدیل پورین‌ها به اسید اوریک توسط آنزیم گزانتین اکسیداز (با آلپورینول یا فبوکسوستات) (شکل ۳-۳۶).

ب) داروهای ضدالتهاب ضدنقرس

۱. مکانیسم‌ها — NSAID ها مانند ایندومتاسین می‌توانند التهاب را در آرتریت حاد نقرسی مهار کنند. این داروها با کاهش ساخت پروستاگلاندین و مهار فاگوسیتوز بلور توسط ماکروفاژها اثر می‌کنند (شکل ۲-۳۶). کلشی‌سین — یک مهارکننده انتخابی مونتاژ میکروتوبول — مهاجرت و فاگوسیتوز لکوسیت‌ها را کاهش می‌دهد؛ همچنین کلشی‌سین می‌تواند تولید لکوترین B₄ و ساخت رادیکال‌های آزاد را کاهش دهد.

۲. اثرات — NSAID ها و گلوکوکورتیکوئیدها ساخت میانجی‌های التهاب را در مفصل نقرسی کاهش می‌دهند. با توجه به این‌که کلشی‌سین با توبولین واکنش می‌دهد و با مونتاژ میکروتوبول‌ها تداخل می‌کند، این دارو یک سم میتوزی محسوب می‌شود. توبولین برای تقسیم طبیعی سلول، تحرک سلول و بسیاری از واکنش‌های دیگر لازم است.

۳. فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی — یک NSAID

یا یک گلوکوکورتیکوئید، برای درمان آرتریت حاد نقرسی ترجیح داده می‌شود. هرچند کلشی‌سین می‌تواند در حملات حاد مؤثر باشد، ولی دوز مورد نیاز می‌تواند اختلالات شدید گوارشی (بویژه اسهال) ایجاد کند. دوزهای پایین‌تر

محلول را کاهش می‌دهد. در نتیجه، احتمال رسوب بلورهای اسید اوریک در مفاصل و بافت‌ها کاهش می‌یابد. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که فبوکسوستات در کاهش اسید اوریک سرم مؤثرتر از آلپورینول عمل می‌کند.

۳. فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی — مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز از راه خوراکی در درمان نقرس مزمن به کار می‌روند. این داروها مثل داروهای اوریکوزوریک، معمولاً به مدت ۱ تا ۲ هفته پس از یک حمله حاد آرتريت نقرسی تجویز نمی‌شوند. مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز به همراه کلشی‌سین یا یک NSAID به منظور جلوگیری از حمله حاد به کار می‌روند. همچنین آلپورینول ممکن است در شیمی‌درمانی سرطان به منظور کاهش تولید اسید اوریک از پورین‌های آزاد شده از مرگ تعداد زیاد سلول‌های نوپلاستیک تجویز گردد.

۴. عوارض و تداخلات دارویی — آلپورینول ناراحتی گوارشی، بثورات و به ندرت، نوریت محیطی، واسکولیت یا اختلال عملکرد مغز استخوان از جمله کم‌خونی آپلاستیک ایجاد می‌کند. آلپورینول متابولیسم مرکاپتوپورین و آزاتیوپرین را مهار می‌کند؛ دفع این دو دارو به گزانتین اکسیداز وابسته است. فبوکسوستات سبب ایجاد اختلالات عملکرد کبد، سردرد و ناراحتی‌های گوارشی می‌شود.

سوالات

۱. آسپیرین در میان NSAID ها منحصر به فرد است، زیرا آسپیرین:

(الف) آنزیم هدف را به شکل برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند.

(ب) مصرف درازمدت آن، از اپیزودهای آرتريت نقرسی پیشگیری می‌کند.

(ج) تب را کاهش می‌دهد.

(د) خطر سرطان کولون را کاهش می‌دهد.

(ه) آنزیم COX-2 را به شکل انتخابی مهار می‌کند.

۲. یک داروی مسکن و تب‌بر که فاقد فعالیت ضدالتهابی است می‌باشد.

(الف) استامینوفن

(ب) سلکوکسیب

ترشح اسید اوریک را افزایش می‌دهند. همچنین در دوزهای پایین، این داروها ممکن است با اسید اوریک برای ترشح در توبول رقابت کنند و (گاه) حتی سطح سرمی اسید اوریک را به جای کاهش، افزایش می‌دهند. افزایش سطح اسید اوریک با این مکانیسم، با مصرف آسپیرین (یک اسید ضعیف دیگر) در بخش اعظم دامنه دوز آن روی می‌دهد.

۲. اثرات — داروهای اوریکوزوریک علاوه بر مهار بازجذب اسید اوریک، ترشح تعداد زیادی از اسیدهای ضعیف دیگر (مانند پنی‌سیلین، متوترکسات) را مهار می‌کنند.

۳. فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی — نقرس مزمن حاصل از دفع کاهش یافته اسید اوریک با تجویز خوراکی یک داروی اوریکوزوریک درمان می‌شود. این داروها هیچ ارزشی در حملات حاد ندارند.

۴. سمیت — داروهای اوریکوزوریک ممکن است در روزهای نخست تجویز، حمله حاد نقرسی را تشدید کنند. برای اجتناب از این عارضه، کلشی‌سین یا ایندومتاسین را می‌توان هم‌زمان تجویز کرد. با توجه به این‌که داروهای اوریکوزوریک سولفونامید هستند، احتمال ایجاد آلرژی همانند سایر سولفونامیدها (دیورتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای خوراکی کاهنده قندخون) وجود دارد.

ت) مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز

۱. مکانیسم — تولید اسید اوریک با مهار گزانتین اکسیداز که آنزیم تبدیل‌کننده هیپوگزانتین به گزانتین و گزانتین به اسید اوریک است، کاهش می‌یابد (شکل ۳-۳۶). آلپورینول تحت تأثیر گزانتین اکسیداز به اکسی‌پورینول (آلوگزانتین) تبدیل می‌شود؛ آلوگزانتین مهارکننده برگشت‌ناپذیر آنزیم است. داروی جدیدتر، فبوکسوستات مهارکننده غیرپورینی گزانتین اکسیداز است که از آلپورینول و آلوگزانتین انتخابی‌تر بوده و سایر آنزیم‌های دخیل در متابولیسم پورین و پیریمیدین را مهار می‌کند.

۲. اثرات — مهار گزانتین اکسیداز غلظت هیپوگزانتین و گزانتین محلول‌تر را افزایش و غلظت اسید اوریک کمتر

۷-۸: یک زن ۵۲ ساله با درد شدید، گرما و قرمزی انگشت شست پای چپ مراجعه کرده است. در مایع مفصلی، بلورهای اسید اوریک مشاهده شده است.

۷. در درمان حمله حاد نقرس در این زن، دوز بالای کلشی‌سین از درد و التهاب می‌کاهد. با این حال، بسیاری از پزشکان ترجیح می‌دهند حمله حاد نقرس را با کورتیکواستروئید یا ایندومتاسین درمان کنند چرا که دوزهای بالای کلشی‌سین امکان دارد سبب شوند.

(الف) تغییرات رفتاری از جمله سایکوز

(ب) افزایش فشار خون

(ج) بثورات پوستی

(د) اسهال حاد

(ه) خونریزی ناگهانی گوارشی

۸. در طی ۷ ماه بعدی، بیمار به دو حمله حاد نقرس دیگر دچار می‌شود. غلظت سرمی اسید اوریک افزایش یافته است. پزشک تصمیم می‌گیرد که با دارودرمانی درازمدت از حملات بعدی پیشگیری کند. کدام داروی زیر برای کاهش تولید اسید اوریک در این بیمار مفید است؟

(الف) آلپورینول

(ب) آسپیرین

(ج) کلشی‌سین

(د) هیدروکسی‌کلروکین

(ه) پروبنسید

۹-۱۰: یک زن ۵۴ ساله به تازگی به علائم و نشانه‌های مراحل اولیه آرتریت روماتوئید دچار شده است. پزشک تصمیم می‌گیرد که تجویز NSAID را آغاز کند.

۹. کدام ویژگی بیمار قوی‌ترین دلیل برای اجتناب از سلکوکسیب در درمان آرتریت وی است؟

(الف) سابقه سوءمصرف الکل (ب) سابقه نقرس

(ج) سابقه سکته قلبی (د) سابقه پوکی استخوان

(ه) سابقه بیماری زخم معده

۱۰. اگر چه بیماری این فرد با تجویز NSAID و متوترکسات تا مدتی کنترل شد، علائم بیمار به تدریج تشدید یافت و رادیوگرافی دست، تخریب پیشرونده

(ج) کلشی‌سین

(د) ایندومتاسین

(ه) پروبنسید

۳. یک دختر ۱۶ ساله به دنبال مسمومیت با آسپیرین به اورژانس آمده است کدام یک از علایم زیر محتمل‌ترین نتیجه مسمومیت با این داروست؟

(الف) سرکوب مغز استخوان و احتمالاً کم‌خونی آپلاستیک

(ب) تب، اختلال عملکرد کبد، و آنسفالوپاتی

(ج) هیپرترمی، اسیدوز متابولیک، و گُما

(د) نارسایی کبدی برق‌آسا و سریع

(ه) بثورات پوستی، نفریت بینایی، و نارسایی حاد کلیه

۴. احتمال افزایش سطح سرمی متوترکسات (یک اسید ضعیف) که عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شود (در دوزهای مرسوم)، در پی مصرف کدام دارو، بیشتر است؟

(الف) استامینوفن

(ب) آلپورینول

(ج) کلشی‌سین

(د) هیدروکسی‌کلروکین

(ه) پروبنسید

۵. مزیت اصلی کتورولاک نسبت به آسپیرین کدام است؟

(الف) ترکیب کتورولاک با یک اویپوئید (نظیر کدئین) خطر کمتری دارد.

(ب) کتورولاک را می‌توان بدون نیاز به نسخه تهیه کرد.

(ج) کتورولاک زمان خونریزی را افزایش نمی‌دهد.

(د) به شکل وریدی در دسترس است که می‌تواند از راه وریدی یا عضلانی تزریق شود.

(ه) خطر نارسایی حاد کلیه در پی تجویز کتورولاک به افراد مبتلا به اختلالات زمینه‌ای کلیه کمتر است.

۶. یک پسر ۱۸ ماهه به دنبال مسمومیت ناگهانی با استامینوفن فوت کرده است، کدام یک محتمل‌ترین علت فوت بیمار است؟

(الف) آریتمی

(ب) سکته مغزی خونریزی‌دهنده

(ج) نارسایی کبد

(د) ادم ریوی غیرقلبی

(ه) نارسایی تنفسی

۷. كلشی‌سین در دوزهای مورد نیاز برای درمان نقرس حاد غالباً سبب اسهال شدید می‌شود. چنین اثرات گوارشی در درمان نقرس مزمن با دوزهای کمتر، نامحتمل‌تر هستند. پاسخ گزینه "د" است.

۸. آلپورینول تنها دارو در این فهرست است که تولید اسید اوریک را کاهش می‌دهد. پروبنسید دفع کلیوی اسید اوریک را افزایش می‌دهد. كلشی‌سین و هیدروکسی كلروکین بر متابولیسم اسید اوریک اثر نمی‌گذارند. آسپرین دفع کلیوی اسید اوریک را کاهش و سطح خونی اسید اوریک را افزایش می‌دهد؛ لذا نباید در نقرس تجویز شود. پاسخ گزینه "الف" است.

۹. سلکوکسیب یک مهارکننده‌های انتخابی COX-2 است. مزیت آن نسبت به NSAIDهای غیرانتخابی، کاهش عوارض گوارشی است. داده‌های بالینی، حاکی از آنند که احتمال ایجاد مشکلات ترومبوتیک شریانی در آنها بیشتر است. در صورت داشتن سابقه سکتة قلبی، دلیل قانع‌کننده‌ای برای اجتناب از مهارکننده‌های COX-2 می‌باشد. پاسخ گزینه "ج" است.

۱۰. اتانرسپت یک پروتئین نوترکیب است که به TNF متصل می‌شود و از تأثیر آن در التهاب پیشگیری می‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.

مفاصل انگشتان را نشان داد. پزشک از یک داروی خط دوم ضدآرتريت روماتوئيد بهره می‌گیرد. این دارو فقط به شکل تزریقی در دسترس است؛ مکانیسم اثر ضدالتهاب آن، آنتاگونیسم TNF است. این دارو کدام است؟

- الف) سیکلوسپورین
ب) اتانرسپت
ج) پنی‌سیلامین
د) فنیل‌بوتازون
ه) سولفاسالازین

پاسخ‌ها

۱. آسپرین (برخلاف سایر NSAIDها) سیکلواکسیژناز را به شکل برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۲. استامینوفن تنها دارویی است که این جای خالی را پر می‌کند. ایندومتاسین مهارکننده غیرانتخابی COX و سلکوکسیب مهارکننده COX-2 است. هر دو دارو مسکن، تب‌بر، و ضدالتهاب هستند. كلشی‌سین دارویی است که در درمان نقرس به کار می‌رود و اثرات ضدالتهابی نیز دارد. پروبنسید یک داروی اوریکوزوریک است که ترشح اسید اوریک را تسریع می‌کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۳. مسمومیت با سالیسیلات به هیپرترمی، اسیدوز متابولیک و دهیدراتاسیون منجر می‌شود. اگر این عوارض اصلاح نشوند، کما و مرگ روی می‌دهد. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. مانند سایر اسیدهای ضعیف متوترکسات به دفع توبولی فعال در توبول پروگزیمال برای حذف موثر وابسته است. پروبنسید با متوترکسات بر سر اتصال به ناقل توبول پروگزیمال رقابت می‌کند و لذا سرعت کلیترانس متوترکسات را کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. کتورولاک اثرات NSAID تبییک را دارد. این دارو زمان خونریزی را طولانی می‌کند و می‌تواند عملکرد کلیه را مختل سازد (بویژه در افراد مبتلا به اختلالات زمینه‌ای کلیه). مهم‌ترین کاربرد آن، درمان تزریقی درد (بویژه بعد از جراحی) است. پاسخ گزینه "د" است.

۶. استامینوفن در دوزهای بالا سبب نارسایی برق‌آسای کبد می‌شود که به علت اثر آنزیم سیتوکروم P450 کبدی و تبدیل آن به یک متابولیت بسیار واکنش‌دهنده است. پاسخ گزینه "ج" است.

پاسخ حفظ مهارت: مسکن‌های اویپوئیدی

(فصل ۳۱ را ببینید)

۱. مورفین سردسته اویپوئیدهای قوی است. فنتانیل، یک داروی قوی با شروع اثری سریع است که معمولاً در بیمارستان استفاده می‌شود. متادون یک آگونیست قوی است که در برنامه‌های ترک اعتیاد به کار می‌رود. کدئین، اکسی‌کدون و هیدروکدون آگونیست‌های متوسط هستند. در حالی که پروپوکسی‌فن یک آگونیست ضعیف است.

۲. پیوست و خواب‌آلودگی با دوزهای درمانی روی می‌دهد. پیوست را باید با تزریق ملین‌ها درمان کرد. در موارد مسمومیت با اویپوئید، تریاک‌مردمک‌های ته‌سفاتی، کما و سرکوب تنفس روی می‌دهد.

۳. نالوکسان (یک آنتاگونیست غیرانتقالی گیرنده اویپوئید) آنتی‌دوت مسمومیت با اویپوئید است.

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- تأثیر داروهای NSAID را بر ساخت پروستاگلاندین توضیح دهید.
 - عملکرد COX-1 و COX-2 را مقایسه کنید.
 - عملکرد و عوارض آسپیرین، NSAIDهای غیرانتخابی و مهارکننده‌های انتخابی COX-2 را مقایسه کنید.
 - علت جمع‌آوری بسیاری از مهارکننده‌های بسیار انتخابی COX-2 را توضیح دهید.
 - عوارض جانبی آسپیرین را نام ببرید.
 - اثرات و عوارض اصلی استامینوفن را توضیح دهید.
 - پنج داروی DMARD و مکانیسم اثر و عوارض آنها را شرح دهید.
 - درمان دارویی نقرس حاد و مزمن را مقایسه کنید.
 - مکانیسم اثر و عوارض سه گروه دارویی نقرس را شرح دهید.

جدول خلاصه داروها: NSAIDها، استامینوفن و داروهای آرتريت روماتوئید و نقرس

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، تداخلات، دارویی
آسپیرین	استیلایسون COX-1 و COX-2 باعث کاهش ساخت پروستاگلاندین می‌شود.	ضد درد، ضد تب، ضد التهاب، ضدروماتیسم؛ پیشگیری از سرطان روده بزرگ	مدت فعالیت از نیمه عمر فارماکوکینتیک دارو به علت مهار برگشت پذیر آنزیم سیکلواکسیژناز بیشتر (COX) است.	سمیت گوارشی و کلیوی و افزایش زمان خونریزی (BT) در سطوح درمانی؛ واکنش بیش حساسیتی به علت افزایش لکوترین‌ها؛ وزوز گوش، افزایش تهویه، اسیدوز متابولیک، افزایش دمای بدن، کما در دوز بیش از اندازه

NSAIDهای غیرانتخابی

ایبوپروفن	مهار برگشت پذیر COX-1 و COX-2	ضد درد، ضد تب و ضد التهاب، بستن مجرای شریانی باز	متابولیسم سریع و حذف کلیوی	سمیت گوارشی و کلیوی، بیش حساسیتی به علت افزایش لکوترین‌ها؛ تداخل با عملکرد ضد ترومبوز آسپیرین
تعداد زیادی NSAID غیرانتخابی برای مصارف درمانی در دسترس است. به جدول ۱-۳۶ مراجعه کنید.				

جدول خلاصه داروها: NSAIDها، استامینوفن و داروهای آرتريت روماتوئید و نقرص (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	منافع مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، تداخلات دارویی
مهارکننده های COX-2				
سلکوکسیب	مهار انتخابی و برگشت پذیر COX-2 باعث کاهش ساخت پروستاگلندین می شود.	ضد درد، ضد تب و ضد التهاب	متابولیسم کبدی	سمیت کلیوی بیش حساسیتی به علت افزایش لکوترین ها، احتمال کمتر سمیت گوارشی نسبت به NSAIDهای غیرانتخابی؛ احتمال خطر ترومبوز بیشتر نسبت به NSAIDهای غیرانتخابی

سایر ضد دردها

استامینوفن	مکانیسم ناشناخته؛ مهارکننده ضعیف COX	ضد درد، ضد تب	کنژوگاسیون کبدی	سمیت کبدی در افزایش دوز (آنتی دوت آن استیل سیستین است)؛ احتمال سمیت کبدی با مصرف مزمن الکل که آنزیم های P450 را القا می کند بیشتر است.
------------	--------------------------------------	---------------	-----------------	--

داروهای تعدیل کننده بیماری ضد روماتیسمی (DMARD)

متوترکسات	از بین برنده سلول های ایمنی سریعاً تقسیم شونده به علت مهار دی هیدروفولات ردوکتاز	ضد سرطان و درمان اختلالات روماتیسمی	حذف کلیوی	تهوع، زخم های مخاطی، سمیت خونی و کبدی، تراتوژن
-----------	--	-------------------------------------	-----------	--

دسته های متنوع DMARDs برای مصارف درمان در دسترس هستند. به جدول ۲-۳۶ مراجعه کنید.

مهارکننده تجمع میکروتوبول

کلشی سین	مهار تجمع میکروتوبول مهاجرت ماکروفاژ و فاگوسیت را کاهش می دهد	نقرس مزمن و حاد، تب مدیترانه ای خانوادگی	داروی خوراکی	اسهال، تخریب شدید کلیه و کبد در مصرف دوز بالای این دارو
----------	---	--	--------------	---

جدول خلاصه داروها: NSAIDها، استامینوفن و داروهای آرتريت روماتوئيد و نقرص (ادامه)

فرگروه	مکانيسم اثر	موارد مصرف باليني	فارماکوکينتيک	عوارض، تداخلات دارويي
اوريکوزوريک‌ها	مهار بازجذب کليوي اوريک اسيد	نقرص مزمن، طولاني کردن مدت اثر داروي ضد ميكروبي	داروي خوراكي	تشديد نقرص حاد، واكنش افزايش حساسيت، مهار ترشح توبولي کليه در مورد اسيدهاي ضعيف مثل متوتروکسات
سولفين پرازون: شبيه پروبنسيد				
مهارکننده‌هاي گزانتين اکسيداز	آلويورينول	متابوليت فعال به طور برگشت ناپذيري گزانتين اکسيداز را مهار مي کند و توليد اوريک اسيد را پايين مي آورد	نقرص مزمن؛ داروي ککي در شيمي درماني سرطان‌ها	با گزانتين اکسيداز فعال مي شود. داروي خوراكي
				ناراحتي گوارشي، واكنش پيش حساسيتي، سرکوب مغز استخوان
فيوکسوستات: مهارکننده برگشت پذير گزانتين اکسيداز				

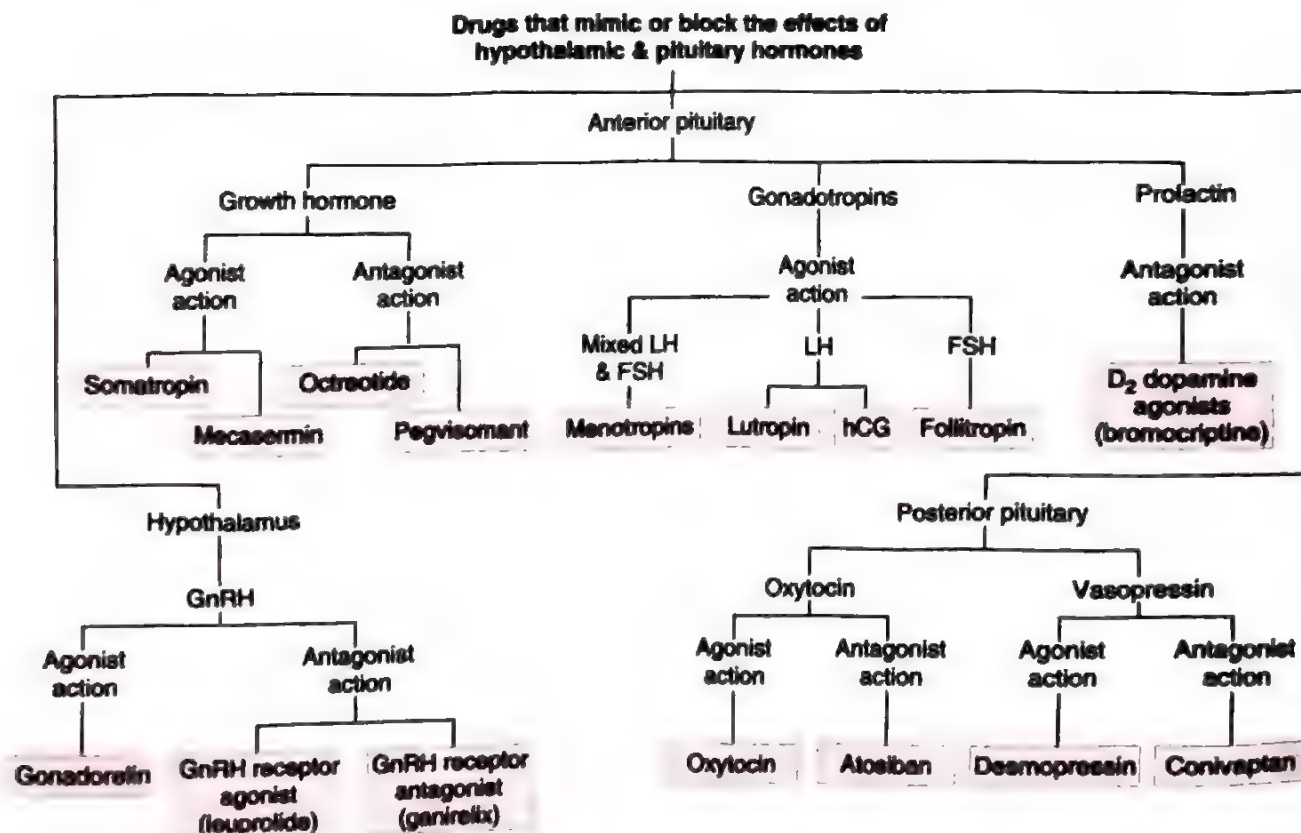
بخش ۷ داروهای مؤثر بر دستگاه غدد درون ریز

فصل

۳۷

هورمون های هیپوتالاموس و هیپوفیز

هورمون هایی که توسط هیپوتالاموس و غده هیپوفیز تولید می شوند تنظیم کننده های کلیدی متابولیسم، رشد و تولیدمثل هستند. تولید این هورمون ها توسط روش های نو ترکیبی DNA و داروهای تقلیدکننده یا مهارکننده اثرات آنها، اختلالات متعدد غدد درون ریز را درمان کرده است.



واژه‌های کلیدی

آکرومگالی	سندرم ناشی از افزایش هورمون رشد در بالغین که مشخصه آن رشد نابهنجار بافتها (به ویژه بافت همبند)، اختلالات متابولیک و اختلال عملکرد قلب می‌باشد.
دیابت بی‌مزه مرکزی	سندرم پرنوشی، برادراری و هیپرناترمی که به علت تولید ناکافی وازوپرسین است.
زیگانتیسم	سندرم ناشی از افزایش هورمون رشد در کودکان و نوجوانان که دارای اپی‌فیزهای باز استخوانهای دراز هستند و منجر به بلندی قامت می‌شود.
گونادوتروپین‌ها	دو هورمون هیپوفیز قدامی (هورمون لوتئینیزه کننده [LH] و محرک فولیکول‌ها [FSH] که تنظیم‌کننده تولیدمثل در هر دو جنس مذکر و مؤنث است.
عامل رشد شبه انسولین - ۱	عامل رشدی که اولین واسطه اثرات هورمون رشد می‌باشد.
پرولاکتینوما	تومور هیپوفیزی که مقادیر فراوان پرولاکتین ترشح می‌کند و با سندرمی متشکل از ناباروری و گالاکتوره همراه است.
توکولیتیک‌ها	داروهای مورد استفاده در مهار زایمان زودرس (نظیر آنتاگونیستهای گیرنده اکسی‌توسین از جمله آتوسیبان، سولفات منیزیم، نیفدپین، آگونیستهای β_2)

قدامی تحت کنترل هورمون هیپوتالاموس هستند و به جز پرولاکتین، اثر نهایی خود را در بافت‌های محیطی با تنظیم تولید دیگر هورمون‌ها، اعمال می‌کنند (جدول ۱-۳۷). چهار هورمون هیپوفیز قدامی (TSH، LH، FSH، و ACTH) و تنظیم‌کننده‌های هیپوتالاموسی آنها، دارای بازخورد تنظیم‌کننده هستند. مجموعه پیچیده تنظیم‌کننده هورمون‌های هیپوفیز قدامی، مداخلات دارویی متعددی را نیز دربر می‌گیرد.

الف) هورمون رشد (GH) و مکاسرمین^۱

۱. هورمون رشد - هورمون رشد در دوران کودکی و نوجوانی برای رشد طبیعی لازم است و در طول زندگی از تنظیم‌کننده‌های مهم متابولیسم چربی و کربوهیدرات و توده بدون چربی بدن می‌باشد. اثرات هورمون رشد عمدتاً به واسطه تنظیم تولید عامل رشد شبه‌انسولینی نوع ۱ (IGF-1) در بافت‌های محیطی اعمال می‌شود.

سوماتروپین^۲، شکل نوترکیبی از هورمون رشد انسانی است که در درمان کمبود هورمون رشد در کودکان و بالغین و درمان کودکان مبتلا به بیماری‌های ژنتیکی که قد و قامت کوتاهی دارند، به کار می‌رود (برای مثال سندرم ترنر، سندرم

هورمون‌های هیپوفیز قدامی و تنظیم‌کننده‌های هیپوتالاموسی ترشح آنها

هورمون‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی و آنتاگونیستهای آنها، غالباً براساس محل آناتومی آزادسازی هورمون مقلد یا مهارکننده - هیپوتالاموس برای آزادکننده گونادوتروپین (GnRH)؛ هیپوفیز قدامی برای هورمون رشد (GH)، دو گونادوتروپین یعنی هورمون لوتئینیزه کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) و پرولاکتین، یا هیپوفیز خلفی برای اکسی‌توسین و وازوپرسین (هورمون ضدادراری [ADH]) گروه‌بندی می‌شوند. این فصل بر انواعی که به طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند، اشاره دارد. در مورد هورمون‌هایی که از نظر بالینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند و یا به ندرت در تست‌های تشخیصی کاربرد دارند (هورمون آزاد کننده تیروتروپین [TRH]، هورمون تحریک‌کننده تیروئید [TSH]، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین [CRH]، آدرنوکورتیکوتروپین [ACTH] و هورمون آزادکننده هورمون رشد [GHRH]) به متن کامل فارماکولوژی پایه و بالینی مراجعه کنید. هورمون‌های هیپوفیز قدامی با مجموعه هیپوتالاموس - هیپوفیز دستگاه غدد درون‌ریز ارتباط مرکزی دارند (یا محور، شکل ۱-۳۷). همه هورمون‌های هیپوفیز

1- mecaseemin

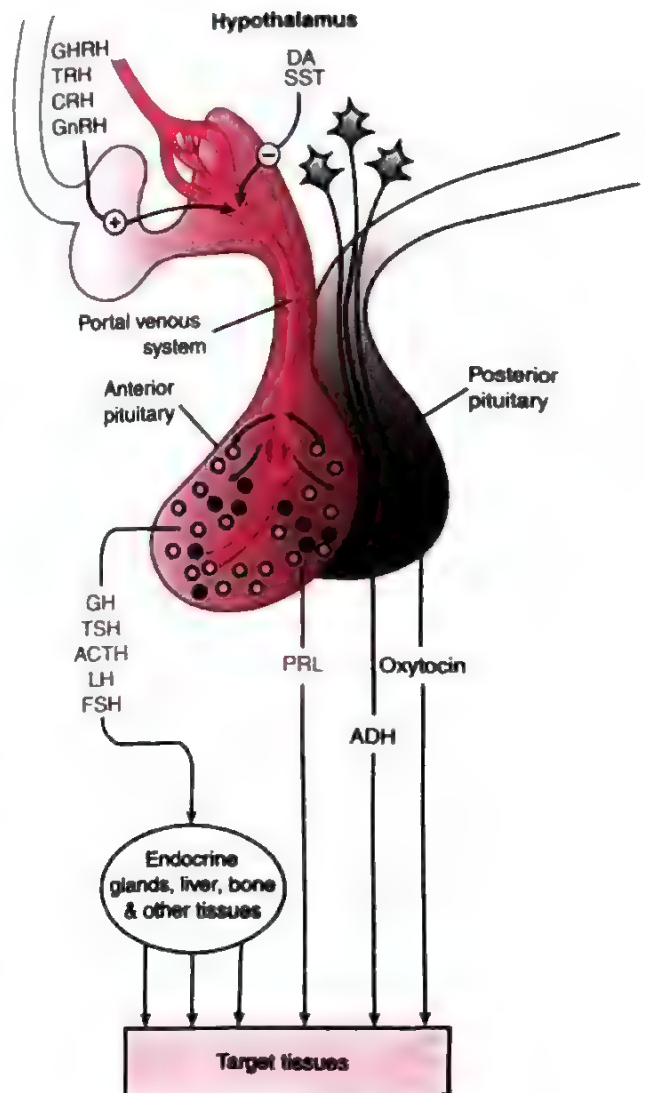
2- somatropin

نونان^۱، سندرم پرادر ویلی^۲). درمان با هورمون رشد، سبب بهبود روند رشد در کودکانی می‌شود که به علت نارسایی مزمن کلیه، دچار نارسایی رشد هستند و یا نسبت به سن تقویمی جثه کوچکی دارند. بحث‌برانگیزترین مورد استفاده هورمون رشد در کودکانی است که کوتاه‌قدی ناشناخته دارند و مبتلا به کمبود هورمون رشد نیستند. در این گروه از کودکان، درمان با هورمون رشد به مدت طولانی علاوه بر قیمت بالا و عوارض آن، میانگین قد دوران بلوغ را اندکی (۳-۷/۵ سانتی‌متر) بالاتر می‌برد.

در بالغین، هورمون رشد برای درمان تحلیل عضلات و کمبود هورمون رشد به علت بیماری ایدز به کار می‌رود، و هورمون رشد عملکرد گوارشی را در بیمارانی که روده آنها برداشته شده و دچار سندرم سوءجذب هستند، بهتر می‌نماید. هورمون رشد جزو شناخته‌شده برنامه ضدپیری است (اما در مدل‌های حیوانی، پیوسته نشان داده شده که آنالوگ‌های هورمون رشد و IGF-1 از طول مدت حیات می‌کاهند). هم چنین ورزشکاران، برای افزایش توده عضلانی و فعالیت‌های ورزشی خود از GH استفاده می‌کنند و یکی از داروهایی است که استفاده از آن، توسط کمیته المپیک و انجمن ورزش‌های حرفه‌ای، ممنوع شده است. GH نوترکیب گاوی، در گاوهای شیرده برای افزایش تولید شیر به کار می‌رود.

عوارض جانبی نادر اما مهم هورمون رشد در کودکان عبارتند از: پseudotumor سربری، لغزش اپی‌فیز سر فمور، اسکولیوز پیشرونده، ادم، و هیپرگلیسمی. کودکان مبتلا به کمبود هورمون رشد باید بصورت متناوب از نظر کمبود همزمان سایر هورمون‌های هیپوفیز قدامی پایش شوند. بالغین کمتر از کودکان کمبود هورمون رشد را تحمل می‌کنند. عوارض کمبود هورمون رشد عبارتند از: ادم محیطی و دردهای عضلانی و مفصلی.

۲. مکاسرمین — گروه کوچکی از کودکان مبتلا به نارسایی رشد که به درمان با GH پاسخ نمی‌دهند دچار کمبود IGF-1 هستند. مکاسرمین IGF-1 نوترکیب انسانی است که به کودکان دچار کمبود IGF-1 تزریق می‌شود. عارضه اصلی آن هیپوگلیسمی است که با مصرف نیم‌چاشن یا غذا



شکل ۱-۳۷. سیستم درون‌ریز هیپوتالاموس-هیپوفیز. بجز پرولاکتین، سایر هورمون‌هایی که از هیپوفیز قدامی رها می‌شوند، تولید هورمون توسط یک غده درون‌ریز محیطی، کبد یا سایر بافت‌ها را تحریک می‌کنند. پرولاکتین و هورمون‌هایی که از هیپوفیز خلفی رها می‌شوند (اکسی‌توسین و وازوپرسین) مستقیماً بر بافت‌های هدف اثر می‌گذارند. مجموعه هیپوتالاموس-هیپوفیز. عوامل هیپوتالاموسی، آزادسازی هورمون‌های هیپوفیز قدامی را تنظیم می‌کنند. (ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین؛ ADH، هورمون ضدادراری؛ DA، دوپامین؛ FSH، هورمون محرک فولیکول؛ GH، هورمون رشد؛ GHRH، هورمون آزادکننده هورمون رشد؛ GnRH، هورمون آزادکننده گونادوتروپین؛ LH، هورمون لوتئینه‌کننده؛ PRL، پرولاکتین؛ SST، سوماتواستاتین؛ TRH، هورمون آزادکننده تیروتروپین؛ TSH، هورمون محرک تیروئید).

جدول ۱-۳۷. ارتباط بین هورمون‌ها یا واسطه‌های هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی و اعضای هدف^a.

هورمون هیپوفیز قدامی	هورمون هیپوتالاموس	عضو هدف	هورمون(ها) یا واسطه(های) اعضای هدف اولیه
هورمون رشد (GH)	هورمون آزادکننده هورمون رشد (GnRH)(+) سوماتواستاتین (-)	کبد، عضله، استخوان، کلیه، وسایرین	فاکتور رشد شبه‌انسولینی (IGF-1)
هورمون محرک تیروئید (TSH)	هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)(+)	تیروئید	تیروکسین، تری‌یدوتیرونین
آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)	هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)(+)	غده قشر فوق کلیه	کورتیزول
هورمون محرک فولیکول (FSH)	هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) ^b (+)	غدد جنسی	استروژن، پروژسترون، تستسترون
هورمون لوتئینه‌کننده (LH)			
پرولاکتین (PRL)	دوپامین (-)	پستان	—

محرک (+)؛ مهارکننده (-)

a. همه این هورمون‌ها از طریق گیرنده‌های دوقلوی پروتئین G عمل می‌کنند بجز هورمون رشد و پرولاکتین که از طریق گیرنده JAK/STAT عمل می‌کنند.

b. GnRH درون‌زاد که به صورت ضربانی رها می‌شود، آزادسازی LH و FSH را تحریک می‌کند. وقتی به عنوان یک دارو به صورت مداوم تجویز شود، GnRH و آنالوگش آزادسازی LH و FSH را مهار می‌کنند.

انسولین و گاسترین را مهار می‌کند. اکتروئید^۱ و لانرئوتید^۲، آنالوگ‌های صناعی طولانی‌اثر سوماتواستاتین است که در درمان اکرومگالی، کارسینوئید، گاسترینوما، گلوکایگنوما و سایر تومورهای درون‌ریز به کار می‌رود. اکتروئید باید به طور منظم ۲ تا ۴ بار در روز زیرجلدی تزریق شود، در حالی که ترکیب آهسته‌رهش عضلانی اکتروئید یا لانرئوتید، برای درمان طولانی‌مدت، هر ۴ هفته، تجویز می‌شوند. اکتروئید و لانرئوتید سبب اختلالات گوارشی قابل توجه، سنگ صفراوی، و اختلالات هدایت قلبی می‌شود.

۲. آگونیست‌های گیرنده D₂ دوپامین — آگونیست‌های D₂ دوپامین از جمله بروموکریپتین در مهار آزادسازی پرولاکتین، مؤثرتر از مهار آزادسازی GH هستند (ادامه مطالب را ببینید). با این حال دوزهای بالای آگونیست گیرنده

بلافاصله قبل از تزریق، قابل پیشگیری است. در برخی کشورها، کودکان با تجویز مکاسریمین rinfabate درمان می‌شوند که مجموعه‌ای از IGF-1 نوترکیب انسانی و پروتئین اتصال‌یابنده به فاکتور رشد شبه‌انسولین انسانی -۳ (rhIGFBP-3) می‌باشد که این پروتئین، نیمه عمر IGF-1 را افزایش می‌دهد.

ب) آنفاگون‌نیست‌های هورمون رشد

آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده هورمون رشد در بالغین سبب اکرومگالی، و به طور نادر در کودکان و نوجوانانی که مرحله رشدشان کامل نشده سبب ژیگانتیسم می‌شوند. درمان دارویی افزایش ترشح GH نیازمند مهار ترشح یا تداخل با اثرات آن است.

۱. آنالوگ‌های سوماتواستاتین — سوماتواستاتین، یک پپتید ۱۴ اسیدآمینوای است که ترشح GH، گلوکاگون،

نهایی تخمک با تزریق LH یا آنالوگ گونادوتروپین جفتی LH (hCG) رخ می‌دهد.

ترکیبات متنوع گونادوتروپین‌ها در دسترس هستند. همه این ترکیبات به صورت تزریقی موجود می‌باشند.

۱. منوتروپین‌ها — منوتروپین‌ها، گونادوتروپین‌های انسانی هستند که حاوی ترکیب FSH و LH پالایش شده از ادرار زنان یائسه می‌باشند (در زنان یائسه به علت توقف استروئیدسازی از تخمدان تولید گونادوتروپین‌های هیپوفیزی به طور لجام‌گسیخته‌ای افزایش یافته و سطح LH و FSH بسیار بالا می‌رود).

۲. FSH و آنالوگ‌های آن — سه شکل از FSH موجود می‌باشند: اوروفولیتروپین^۳ یک فرآورده پالایش شده که از ادرار زنان یائسه جدا می‌شود و دو شکل نوترکیب FSH انسانی - فولیتروپین آلفا^۴ و فولیتروپین بتا - که هر یک در زنجیره‌های جانبی کربوهیدرات خود با دیگری متفاوت است.

۳. LH و آنالوگ‌های آن گونادوتروپین جفتی انسان (hCG)، پروتئین جفتی است که از جسم زرد در مراحل اولیه بارداری حمایت می‌کند و ساختار آن قرابت نزدیکی با LH دارد و اثر خود را نیز با فعال‌سازی گیرنده‌های LH اعمال می‌کند. hCG پالایش شده از ادرار انسان یا hCG نوترکیب برای افزایش فعالیت LH مورد استفاده قرار می‌گیرند. لوتروپین^۵، LH انسانی نوترکیب نیز در دسترس می‌باشد.

ت) هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) و آنالوگ‌های آن

GnRH یک دکاپپتید است که آزادسازی ضربانی گونادوتروپین توسط هیپوتالاموس را تحریک می‌کند. لوپرولید^۶ اولین پپتید صنعتی دارای فعالیت آگونیستی بلند اثر GnRH بود. گوسرلین^۷، هیسترلین^۸، نافارلین^۹ و

D₂ در درمان تومورهای کوچک مترشح‌ه GH تا حدودی مؤثر واقع می‌شوند.

۳. پگویسومانت^۱ — آنتاگونیست گیرنده GH است که در درمان اکرومگالی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طور طبیعی، GH دو جایگاه مشخص برای اتصال دارد که با دیمریزه کردن دو گیرنده GH، پیام‌رسانی سلولی را آغاز می‌کنند. پگویسومانت، مشتق طولانی‌اثر GH جهش‌یافته است که با گیرنده‌های GH اتصال متقاطع برقرار می‌کند و اما قادر نیست تغییرات ساختاری لازم را برای فعالیت گیرنده القاء نماید.

پ) هورمون محرک فولیکول (FSH)، هورمون لوتئینیزه‌کننده و آنالوگ‌های آنها

در زنان FSH سبب تکامل فولیکول می‌شود درحالی‌که FSH و LH به همراه یکدیگر در تنظیم ساخت استروئید تخمدانی دخالت می‌کنند. در مردان، FSH تنظیم‌کننده اصلی اسپرماتوژنز است در حالی که LH محرک اصلی تولید آندروژن بیضه‌ای است. گونادوتروپین‌ها و آنالوگ‌های آنها به همراه یکدیگر برای تحریک اسپرماتوژنز در مردان نابارور و القای تخمک‌گذاری در زنان دچار عدم تخمک‌گذاری که به درمان‌های نه چندان پیچیده پاسخ نمی‌دهند، به کار می‌روند (فصل ۴۰). در مردان، درمان ناباروری ناشی از هیپوگنادیسم مستلزم چندین ماه تجویز مخلوطی از داروهای دارای فعالیت LH و FSH است.

روشهای القای تخمک‌گذاری بسیار پیچیده هستند این روشها نیازمند پایش دقیق از نظر ورود اسپرم و بلوغ تخمک هستند تا از دو عارضه بسیار جدی القای تخمک‌گذاری جلوگیری شود. حاملگی چندقلویی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (این سندرم با بزرگی تخمدان، آسیت، هیپوولمی، و احتمالاً شوک همراه است). همه روشهای القای تخمک‌گذاری که با استفاده از گونادوتروپین‌ها انجام می‌گیرند سه مرحله اصلی دارند. مرحله اول، مهار تولید درون‌زاد گونادوتروپین، با تجویز آگونیست یا آنتاگونیست GnRH است (ادامه مطالب را ببینید). در مرحله دوم تکامل تخمک با تزریق روزانه ترکیبات FSH (منوتروپین‌ها، FSH یا یک آنالوگ FSH) حاصل می‌شود در مرحله آخر، بلوغ

1- pegvisomant	2- menotropins
3- urofollitropin	
4- follitropin alpha	5- lutropin
6- leuprolide	7- goserelin
8- histrelin	
9- nafarelin	

تریپتورلین^۱ از دیگر آگونیستهای بلند اثر GnRH محسوب می‌شوند.

در مردان و زنان، دوز ثابت آگونیستهای GnRH با تنظیم کاهشی گیرنده‌های GnRH در سلولهای مترشحه GnRH هیپوفیز که به طور طبیعی گونادوتروپین‌ها را آزاد می‌سازد، سبب مهار آزادسازی گونادوتروپین‌ها می‌شوند. از درمان مداوم با آگونیستهای GnRH به منظور سرکوب ترشح اندوزن گونادوتروپین در زنانی که تحت القای تخمک‌گذاری با گونادوتروپین‌ها بوده‌اند، در زنانی که مشکلات زینکولوژیک دارند و از سرکوب فعالیت تخمدان سود می‌برند (اندومتريوز، لیومیوم رحمی)، در کودکان دچار بلوغ زودرس مرکزی، در مراحل اولیه بلوغ تراجنسیتی (جهت مهار بلوغ درونزاد قبل از تجویز هورمونهای جنس مخالف) و در مردان مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان پروستات، استفاده می‌شود.

در زنان درمان مستمر با آگونیستهای GnRH سبب ایجاد علائم مشخصه یائسگی (گرگرفتگی، تعریق، سردرد) می‌شود. درمان بلندمدت به علت خطر از دست رفتن استخوانها و استئوپروز ممنوع است. در مردانی که به طور مستمر با آگونیستهای GnRH درمان می‌شوند، عوارض از جمله گرگرفتگی، تعریق، زینکوماستی، کاهش میل جنسی، افت هماتوکریت و کاهش تراکم استخوان رخ می‌دهد. در مردان مبتلا به سرطان پروستات و کودکان دچار بلوغ زودرس مرکزی، در چند هفته اول درمان موقتاً می‌تواند علائم را تشدید نماید.

ث) آنتاگونیستهای هورمون آزادکننده گونادوتروپین

گانایرلیکس^۲ و کترورلیکس^۳ و دگاریلیکس^۴ آنتاگونیستهای GnRH هستند که در مرحله القای تخمک‌گذاری به جای آگونیستهای GnRH سبب سرکوب تولید اندوزن گونادوتروپین‌ها می‌شوند. دگاریلیکس^۴، آنتاگونیست GnRH می‌باشد که برای درمان سرطان پیشرفته پروستات تأیید شده است. عوارض جانبی آنتاگونیستهای GnRH مشابه همان‌هایی است که در درمان مستمر با آگونیستهای GnRH دیده می‌شود. به استثنای اینکه، آنتاگونیستهای GnRH وقتی که به منظور

درمان سرطان پیشرفته پروستات استفاده می‌شوند باعث عود تومور نمی‌شوند و احتمال ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، به دنبال استفاده جهت القای تخمک‌گذاری، کمتر است.

ج) آنتاگونیستهای پرولاکتین (آگونیستهای گیرنده D₂ دوپامین)

پرولاکتین هورمون هیپوفیز قدامی است که شیردهی را تنظیم می‌کند. در زنان و مردان، هیپرپرولاکتینمی در ارتباط با یک سندرم ناباروری و گالاکتوره به علت آدنوم‌های ترشح‌کننده پرولاکتین مشاهده می‌شود. دوپامین مهارکننده فیزیولوژیک آزادسازی پرولاکتین است (شکل ۱-۳۷). آدنوم‌های مترشحه پرولاکتین معمولاً به دوپامین حساس باقی می‌مانند. در هیپرپرولاکتینمی، بروموکریپتین و سایر آگونیستهای خوراکی گیرنده D₂ دوپامین (ازجمله کابرگولین، پرگولید؛ فصل ۱۶) در کاهش غلظت سرمی پرولاکتین و حفظ باروری مؤثرند. همان طور که در بالا گفته شد، دوزهای بالای آگونیستهای دوپامین در درمان اکرومگالی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

حفظ مهارت: داروهایی که هیپرپرولاکتینمی ایجاد می‌کنند (فصل ۲۹ را ببینید)

هیپرپرولاکتینمی در ۲۵٪ از زنان نازا دیده می‌شود. هیپرپرولاکتینمی در زنان، گالاکتوره، اولیکومتوره یا آمتوره، و نازایی (سندرم آمتوره - کلاکتوره) ایجاد می‌کند. هر چند تومورهای ترشح‌کننده پرولاکتین شایع‌ترین علت هیپرپرولاکتینمی است، مصرف برخی داروها که تنظیم آزادسازی پرولاکتین را مقل می‌کنند، می‌تواند زمینه‌ساز هیپرپرولاکتینمی باشد.

۱. چه گروه‌های دارویی در ایجاد هیپرپرولاکتینمی نقش دارند؟

۲. چند نمونه از این داروها را نام ببرید.

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

هورمون‌های هیپوفیز خلفی

الف) اکسی‌توسین

اکسی‌توسین یک پپتید با ۹ اسیدآمینه است که در اجسام سلولی هسته‌های پاراونتریکولار در هیپوتالاموس ساخته می‌شود و پس از انتقال از طریق آکسون همین سلول‌ها به هیپوفیز خلفی، می‌ریزد (شکل ۱-۳۷). اکسی‌توسین مسؤول انقباض رحم است و برای القا یا تقویت زایمان از راه وریدی به کار می‌رود. **آتوسیبان**^۱، آنتاگونیست گیرنده اکسی‌توسین است که در برخی از کشورها به عنوان **توکولیتیک**^۲ برای درمان زایمان زودرس به کار می‌رود.

ب) وازوپرسین (هورمون ضدادراری [ADH])

وازوپرسین در اجسام سلول نرونی در هیپوتالاموس ساخته و از پایانه‌های عصبی در هیپوفیز خلفی ترشح می‌شود (شکل ۱-۳۷). همان‌طور که در فصل ۱۵ گفته شد، وازوپرسین از طریق تأثیر بر گیرنده‌های V_2 در جهت افزایش الحاق کانال‌های آب در غشاهای رآسی سلول‌های مجاری جمع‌کننده در کلیه باعث ایجاد اثر ضد ادراری‌اش می‌شود. گیرنده‌های خارج کلیوی شبه V_2 ، آزادسازی عامل انعقادی VIII و فونویلبراند را تنظیم می‌کنند (فصل ۳۴). **دسموپرسین** یک آگونیست انتخابی گیرنده V_2 است که از راه خوراکی، بینی یا تزریقی در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه و بیماران مبتلا به هموفیلی خفیف A یا بیماری فونویلبراند به کار می‌رود.

همچنین وازوپرسین با فعال کردن گیرنده V_1 سبب انقباض عضله صاف عروق می‌شود. به علت این اثر تنگ‌کنندگی عروقی، وازوپرسین گاهی به منظور درمان بیماران مبتلا به واریس‌های مری یا دیورتیکول کولون به کار می‌رود.

چندین آنتاگونیست گیرنده‌های وازوپرسین (نظیر **گنی‌واپتان**^۳ و **تولوپانتان**^۴)، جهت تعدیل احتباس مایع ناشی از تولید زیاده از حد وازوپرسین که همراه با هیپوناترمی یا نارسایی حاد قلبی است، بکار رفته‌اند (بخش ۱۵ را ببینید).

سوالات

۱. یک زوج جوان (مرد ۲۵ ساله، خانم ۲۳ ساله) می‌خواهند

بچه‌دار شوند آنها بعد از ۱ سال مقاربت محافظت نشده بچه‌دار نشده‌اند. ارزیابی ناباروری هیچ اختلالی را در خانم نشان نداده و در مرد تعداد اسپرم اندک بوده است کدام یک از داروهای زیر از ادرار زنان یا تاسه تخلیص می‌شود و برای اسپرماتوزن در مردان نابارور به کار می‌رود؟

الف) دسموپرسین

ب) گنادورلین

ج) گوسرلین

د) سوماتروپین

ه) اوروفولیتروپین

۲. در یک زن ۲۹ ساله که در هفته ۴۱ بارداری است، زایمان از ۱۲ ساعت پیش آغاز شده است. اگرچه انقباضات رحمی در ابتدا قوی و منظم بوده‌اند، قدرت آنها در طی یک ساعت اخیر کاهش یافته است. کدام داروی زیر می‌تواند به زایمان این زن کمک کند؟

الف) دوپامین

ب) لوپرولید

ج) اکسی‌توسین

د) پرولاکتین

ه) وازوپرسین

۳. یک پسر ۳ ساله مبتلا به نارسایی رشد و اختلالات متابولیک، دچار جهش غیرفعال کننده در ژن کدکننده گیرنده هورمون رشد است. دارویی که به بهترین نحو عملکرد متابولیک و رشد وی را بهبود می‌دهد، کدام است؟

الف) آتوسیبان

ب) بروموکریپتین

ج) مکاسرمین

د) اکترئوتید

ه) سوماتروپین

۴. تفاوت اصلی لوپرولاید و گانیرلیکس در این است که گانیرلیکس:

الف) از راه خوراکی قابل تجویز است.

ب) می‌تواند به تنهایی در درمان نازایی در مردان و زنان مبتلا به هیپوگنادیسم به کار رود.

ج) بلافاصله ترشح گونادوتروپین را کاهش می‌دهد.

(د) ابتدا تولید LH و FSH را تحریک می‌کند.

(ه) باید با دوز نوسانی تجویز شود.

۵. یک زن ۲۷ ساله مبتلا به آمنوره، نازایی و گالاکتوره، بعد از مصرف یک دارو، تخمک‌گذاری و قاعدگی منظم یافته است. پزشک قبل از تجویز این دارو، در رابطه با سابقه مشکلات روانی به دقت از بیمار سؤال می‌کند که پاسخ منفی است. به بیمار توصیه می‌شود تا داروی خوراکی مصرف کند این دارو از راه خوراکی تجویز می‌شود. این دارو کدام است؟

(الف) بروموکریپتین

(ب) دسموپرسین

(ج) هورمون گونادوتروپین انسانی

(د) لوپرولید

(ه) اکترئوتید

۶. یک دختر ۳ ساله برای مشاوره ژنتیک ارجاع شده است. او کوتاه‌قامت (قد ۸۵cm با ۳ احراف معیار پایین‌تر از طبیعی) است و به نظر می‌رسد پوست گردن او شل است. تست‌های سیتوژنتیک کاریوتیپ XO را نشان می‌دهد. کدام داروی زیر به این بیمار اجازه می‌دهد تا قد بلندتری در زمان بزرگسالی داشته باشد؟

(الف) ACTH

(ب) CRH

(ج) GHRH

(د) GnRH

(ه) سوماتروپین

۷. یک دختر سه ساله با هیرسوتیسم، بزرگی پستان، قد و سن استخوانی در حد ۹ سال مراجعه کرده است. تست‌های تشخیصی بلوغ زودرس را ثابت می‌کنند. مناسب‌ترین دارو برای وی درمان بلوغ زودرس بیمار کدام است؟

ا. آتوسیان

ب. بین

بیمار برطرف می‌شود. شما کدام یک از داروهای زیر را برای این بیمار توصیه می‌کنید؟

(الف) کوسیتروپین

(ب) دسموپرسین

(ج) لوپرولید

(د) اکترئوتید

(ه) سوماتروپین

۹. یک زن ۳۷ ساله با نازایی به علت انسداد لوله‌های فالوپ، تحت تحریک تخمدان به منظور انجام لقاح خارج رحمی^۱ (IVF) قرار گرفته است. پس از ۱۰ روز از درمان با لوپرولید، مرحله بعدی درمان مداخله‌ای، دوره ۱۴-۱۰ روزه درمان با کدام مورد است؟

(الف) بروموکریپتین

(ب) فولیتروپین

(ج) گونادورلین

(د) hCG

(ه) پرگولید

۱۰. در یک پسر ۷ ساله، برای درمان لوسمی لنفوسیتیک حاد، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی به ناحیه سر انجام شده است. یک ماه بعد از اتمام درمان، بیمار با تشنگی شدید، دفع بیش از حد ادرار و هیپرناتری می‌مراجعه کرده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی، دیابت بی‌مزه هیپوفیزی تأیید می‌شود. کدام یک از داروهای زیر را برای رفع این مشکل پیشنهاد می‌کنید؟

(الف) کورتیکوتروپین

(ب) دسموپرسین

(ج) hCG

(د) منوتروپین

(ه) تیروتروپین

پاسخ‌ها

۱. اسپرم‌سازی در مردان به FSH و LH نیاز دارد. اوروفولیتروپین که از ادرار زنان یائسه به دست می‌آید، برای تأمین فعالیت FSH تجویز می‌شود. پاسخ گزینه "ه" است.

انه‌های آکرومگالی مراجعه

مور بزرگ هیپوفیز

نشی از علائم

- آگونیست بلند اثر GnRH از جمله لوپرولید صورت می‌گیرد. پاسخ گزینه "ج" است.
۸. اکثریت یک آنالوگ سوماتوستاتین است که به کاهش تولید هورمون رشد در افراد مبتلا به آکرومگالی کمک می‌کند. پاسخ گزینه "د" است.
۹. هنگامی که تولید درون‌زاد گونادوتروپین بیمار با تجویز مستمر آگونیست GnRH (لوپرولید) متوقف شود، مرحله بعدی در تحریک تخمدان، تجویز دارویی با فعالیت FSH، برای تحریک بلوغ فولیکول است. فولیتروپین، FSH، تنها داروی دیگر موجود در این فهرست که در تحریک تخمدان به کار می‌رود، hCG است ولی این دارو آنالوگ LH می‌باشد. پاسخ گزینه "ب" است.
۱۰. دیابت بی‌مزه هیپوفیزی در اثر کمبود وازوپرسین روی می‌دهد. این بیماری با تجویز دسموپرسین درمان می‌شود که یک آگونیست پپتیدی گیرنده‌های V_2 است. پاسخ گزینه "ب" است.

پاسخ حفظ مهارت: داروهایی که هیپرپرولاکتینمی ایجاد می‌کنند (فصل ۳۹ را ببینید)

۱. داروهایی که گیرنده‌های D_2 را مهار می‌کنند، با برداشتن اثر مهار داپامین آنروژن روی سلولهای هیپوفیز که پرولاکتین آزاد می‌کنند، می‌توانند هیپرپرولاکتینمی را ایجاد کنند.
۲. داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی (مانند فنوتیازین‌ها، هالوپریدول) به دلیل مهار قوی گیرنده‌های D_2 ، شایع‌ترین علت دارویی هیپرپرولاکتینمی هستند. احتمال بروز این عارضه با داروهای آنتی‌سایکوتیک جدید (مانند اولانزاپین) کمتر است (فصل ۳۹). برخی داروها با مکانیسم‌های ناشناخته، هیپرپرولاکتینمی ایجاد می‌کنند، از جمله متیل‌دوبا (یک داروی ضد فشار خون)، آمفتامین‌ها، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (و سایر داروهای ضدافسردگی)، و اپیوئیدها.

۲. اکسی‌توسین تنها دارو در این فهرست است که انقباضات رحمی مؤثر ایجاد می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.
۳. علت وضعیت کودک، ناتوانی GH در تحریک تولید عامل رشد شبه‌انسولینی و ایجاد اثرات نهایی GH است. مکاسرمین، مجموعه‌ای از عامل نوترکیب IGF-I و یک پروتئین اتصال‌یابنده است که مانع تخریب فوری IGF-I می‌شود و بدین ترتیب به درمان کمبود IGF-I کمک می‌کند. به علت وجود گیرنده‌های غیرفعال GH، سوماتروپین مؤثر نخواهد بود. پاسخ گزینه "ج" است.
۴. لوپرولید یک آگونیست گیرنده‌های GnRH است، در حالی که گانیرلیکس آنتاگونیست این گیرنده‌ها می‌باشد. هرچند هر دو دارو برای مهار آزادسازی گونادوتروپین تجویز می‌شوند، گانیرلیکس فوراً ولی لوپرولید بعد از یک هفته اثر می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.
۵. بروموکریپتین یک آگونیست گیرنده داپامین است که برای درمان سندرم آمنوره - گالاکتوره در افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی به کار می‌رود. این دارو به دلیل تأثیر دوپامینرژیک مرکزی، نباید در افراد دارای سابقه اسکیزوفرنی یا سایر اشکال بیماری‌های روانی تجویز شود. پاسخ گزینه "الف" است.
۶. ACTH در نارسایی آدرنال مشکوک، به صورت تشخیصی به کار می‌رود. CRH برای افتراق سندرم کوشینگ از ترشح نابجای ACTH به کار می‌رود. GHRH به ندرت برای درمان به کار می‌رود. کاربرد اصلی آن ابزار تشخیصی است. GnRH می‌تواند برای درمان ناباروری به کار رود. سوماتروپین (هورمون رشد انسانی نوترکیب) به رشد اطفال مبتلا به سندرم ترنر (ژنوتیپ XO) یا نارسایی کلیوی مزمن کمک می‌کند. همچنین سوماتروپین در افراد مبتلا به ضعف شدید بدنی در اثر ایدز مفید است. پاسخ گزینه "ه" است.
۷. در بلوغ زودرس، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گوناد به دلایل ناشناخته پیش از موعد فعال می‌شود. درمان با سرکوب ترشح گونادوتروپین به وسیله تجویز مداوم

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- داروهای جایگزین هورمونهای هیپوفیز و استفاده‌های بالینی آنها را شرح دهید.
- آنالوگ‌های گونادوتروپین و آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های GnRH را نام برده و استفاده بالینی آنها را در درمان ناباروری مردان و زنان، اندومتریوز و سرطان پروستات شرح دهید.
- داروهای مورد استفاده در درمان اکرومگالی و هیپرپرولاکتینمی را شرح دهید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای تقلد یا مهارکننده هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، تداخلات دارویی
هورمون رشد (GH)				
سوماتروپین	شکل نو ترکیب هورمون رشد انسانی؛ از طریق گیرنده‌ها تولید فاکتور رشد شبه انسولینی - ۱ (IGF-1) را افزایش می‌دهد	جایگزینی در کمبود هورمون رشد؛ افزایش قد نهایی بلوغ در شرایط خاص در افراد کوتاه قد؛ ایجاد تأخیر در عفونت HIV، سندرم روده کوتاه	به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود	در کودکان، سودو تومور سربری، لغزش اپی فیز سر فمور، پیشرفت اسکولیوز، ادم، هیپرگلیسمی؛ در بالغین، ادم، درد عضلانی (میالژی)، درد مفصلی
آگونیست IGF-1				
مکاسرمین	IGF-1 نو ترکیب	جایگزینی در کمبود IGF-1 که به هورمون رشد پرون زاد پاسخ نمی‌دهد	به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود	هیپوگلیسمی، افزایش فشار درون جمجمه‌ای، افزایش آنزیم‌های کبدی
آنالوگ‌های سوماتواستاتین				
اکترئوتید	آگونیست گیرنده‌های سوماتواستاتین	اکرومگالی و تومورهای مترشح هورمون‌های مختلف؛ کنترل فوری خونریزی از واریس مری	به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود؛ فرمولاسیون طولانی اثر به صورت عضلانی تزریقی می‌شود	ناراحتی گوارشی، سنگ کیسه صفرا، افت ضربان قلب و سایر اختلالات هدایتی قلبی
لانترئوتید: شبیه اکترئوتاید است و به صورت طولانی اثر جهت درمان اکرومگالی در دسترس است.				
آنتاگونیست گیرنده هورمون رشد				
پگوسومات	مهار پیام‌رسانی گیرنده GH	اکرومگالی	تزریق زیرجلدی	افزایش آنزیم‌های کبدی

جدول خلاصه دارویی: داروهای تقلید یا مهارکننده هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز (ادامه)

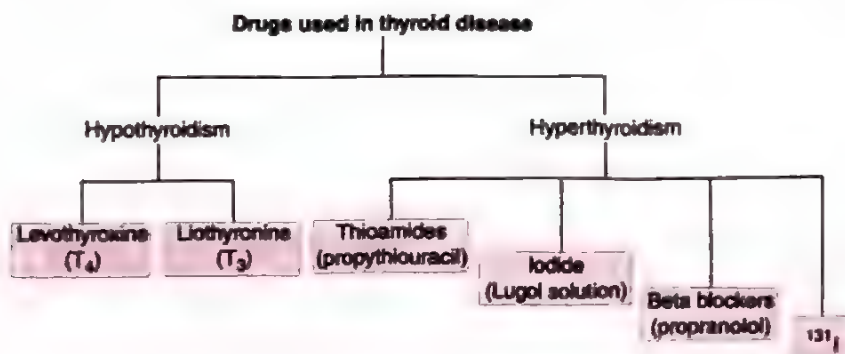
زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، تداخلات دارویی
گنادوتروپین‌ها: آنالوگ هورمون محرک فولیکول (FSH)				
فولی‌تروپین آلفا	آگونیست گیرنده FSH	کنترل تخمک‌گذاری بیش از حد تحریک شده در زنان؛ نازایی به علت هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در مردان	به صورت زیرجلدی	سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و چند قلوی در زنان؛ زیستکوماستی در مردان، سردرد، افسردگی، ادم در مردان و زنان
فولی‌تروپین بتا: محصول نو ترکیب با همان توالی پپتید فولی‌تروپین آلفا با اختلاف در زنجیره کناری کربوهیدرات آن اروفولی‌تروپین: FSH خالص انسانی مشتق از ادرار زنان یائسه منوتروپین (hMG): عصاره ادرار زنان یائسه که حاوی فعالیت LH و FSH است.				
گنادوتروپین‌ها: آنالوگ هورمون لوتئینیزه کننده (LH)				
گنادوتروپین کورئونی انسانی (hCG)	آگونیست گیرنده LH	آغاز بلوغ نهایی تخمدان و تخمک‌گذاری در حین تحریک کنترل شده تخمدان؛ استفاده در هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مردان	تزریق عضلانی	سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و حاملگی چندقلوی در زنان؛ ژنیستیکوماستی در مردان؛ سردرد، افسردگی و ادم در هر دو جنس
کوریوگنادوتروپین آلفا: شکل نو ترکیب hCG لوتروپین: شکل نو ترکیب LH انسانی منوتروپین (hMG): بدست آمده از ادرار زنان یائسه؛ دارای اثرات LH و FSH				
آنالوگ‌های هورمون رهاکننده گنادوتروپین (GnRH)				
لوپرولید	آگونیست گیرنده GnRH	سرکوب تخمدانی؛ کنترل تحریک تخمدان بلوغ زودرس مرکزی در برخی موارد بلوغ تراجنسیتی زودرس، سرطان پروستات پیشرفته	تجویز به صورت عضلانی، وریدی، زیرجلدی و درون بسی، اشکال طولانی‌اثر موجود است.	سردرد، سبک سری، تهوع، واکنش محل تزریق، در استفاده طولانی‌مدت علایم هیپوگنادیسم
گونادورلین: GnRH صنایع انسانی سایر آنالوگ‌های GnRH: گوسرلین، هیسترلین، نافارلین و تریپتورلین				

جدول خلاصه دارویی: داروهای تقلد یا مهارکننده هورمون‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز (ادامه)

تجویز	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، مداخلات دارویی
آنتاگونیست‌های گیرنده GnRH			
گان‌رلیکس	آنتاگونیست گیرنده GnRH	پیشگیری از افزایش زودرس LH در خلال تحریک بیش از حد تخمدان کنترل شده	تجويز از طريق زیرجلدی
ستورلیکس: مشابه گان‌رلیکس و تأیید شده برای تحریک بیش از حد تخمدان			
آپارلیکس، دگارلیکس: تأیید شده برای سرطان پیشرفته پروستات			
آگونیست دوپامین			
بروموکریپتین	آگونیست‌های گیرنده های D ₂ دوپامین	درمان هیپرپرولاکتینمی و بیماری پارکینسون (فصل ۲۸)	تجويز از طريق خوراکی یا مهبلی
ناراحتی گوارشی، افت فشار وضعیتی، سردرد، ناراحتی روانی، اسپاسم عروقی و ارتشاح ریوی در مقادیر بالا			
کابیرگولین: یک مشتق ارگوت با اثرات مشابه			
اکسی‌توسین	آگونیست گیرنده اکسی‌توسین	القاء تحریک زایمان؛ کنترل خونریزی رحمی پس از زایمان	تجويز به صورت انفوزیون وریدی
دیسترس جنینی، پارگی رحم، کندیگی زودرس جفت، احتباس مایع، افت فشار خون			
آنتاگونیست گیرنده اکسی‌توسین			
آتوسیان	آنتاگونیست گیرنده اکسی‌توسین	اثر توکولیتیک بر زایمان زودرس	تجويز به صورت انفوزیون وریدی
احتمال خطر مرگ جنین؛ بوسیله FDA تأیید نشده است			
آگونیست گیرنده وازوپرسین			
دسموپرسین	آگونیست گیرنده های V ₂ وازوپرسین	دیابت بیمزه هیپوفیزی؛ هموفیلی، A و بیماری فون ویلبراند	تجويز به صورت خوراکی، وریدی، زیرجلدی یا درون بینی
ناراحتی گوارشی، سردرد، هیپوناترمی، واکنش‌های حساسیتی			
واژوپرسین: موجود برای درمان دیابت بیمزه و گاهی اوقات برای کنترل خونریزی از واریس مری به کار می‌رود.			
آنتاگونیست گیرنده وازوپرسین			
کونیواتان	آنتاگونیست گیرنده های V ₂ و V _{1a}	هیپوناترمی در بیماران بستری	تجويز از طريق انفوزیون وریدی
واکنش محل انفوزیون			
تولوواتان: مشابه اما اختصاصی‌تر برای گیرنده‌های V ₂ وازوپرسین؛ تجویز خوراکی به علت سمیت کبدی محدود به ۳۰ روز درمان است.			

هورمونهای تیروئیدی و داروهای ضد تیروئید

تیروئید دو نوع هورمون ترشح می‌کند: اسیدآمینوهای یددار (تیروکسین و تری‌یدوتیرونین) و یک پپتید (کلسی‌تونین). تیروکسین و تری‌یدوتیرونین بر رشد، نمو و متابولیسم در سراسر بدن اثر دارند. کلسی‌تونین در متابولیسم کلسیم نقش دارد و در فصل ۴۲ شرح داده شده است. داروهایی که برای درمان هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی به کار می‌روند، در این فصل شرح داده می‌شوند.



هورمون‌های تیروئیدی

ارگانوفیکاسیون ید می‌گویند. تیروکسین (T_4) حاصل ترکیب دو مولکول DIT است، در حالی‌که تری‌یدوتیرونین (T_3) از ترکیب یک مولکول MIT و یک مولکول DIT به دست می‌آید. تجزیه پروتئین تیروگلوبین باعث رهاسازی T_3 و T_4 از تیروئید می‌شود. T_4 و T_3 بعد از آزادسازی از غده تیروئید، به گلوبولین متصل‌شونده به تیروکسین یک پروتئین که در کبد ساخته می‌شود، ملحق می‌شوند و در خون توسط این پروتئین به بافت‌های مختلف می‌روند.

عملکرد تیروئید توسط هیپوفیز و از طریق آزادسازی تیروتروپین (هورمون محرک تیروئید [TSH]) (شکل ۱-۳۷ را ببینید) و حضور ید کنترل می‌شود. تیروتروپین جذب ید و ساخت و آزادسازی هورمون تیروئید را تحریک می‌کند. این هورمون دارای محرک رشد است که سبب هیپرپلازی

الف) ساخت و انتقال هورمون‌های تیروئیدی

تیروئید دو هورمون یددار ترشح می‌کند: تیروکسین (T_4) و تری‌یدوتیرونین (T_3). ید لازم برای ساخت این مولکول‌ها، از غذا یا مکمل‌های ید به دست می‌آید. برداشت ید یک فرآیند فعال است و یون ید در غده تیروئید به شدت تغلیظ می‌شود و در آنجا توسط پراکسیداز تیروئیدی به عنصر ید تبدیل می‌شود (شکل ۱-۳۸). پروتئین تیروگلوبین به عنوان یک داربست برای ساختن هورمون تیروئید عمل می‌کند. با اتصال ید به تیروزین در یک پروتئین موسوم به تیروگلوبولین در غده تیروئید، منویدوتیرونین (MIT) یا دی‌یدوتیرونین (DIT) تشکیل می‌شود که به این فرآیند

واژه‌های کلیدی

کرتینیسم (Cretinism)	کو تولگی و عقب ماندگی ذهنی غیر قابل برگشت به علت هیپوتیروئیدی مادرزادی
میگزدم (Myxedema)	هیپوتیروئیدی شدید
گواتر	بزرگی غده تیروئید
بیماری گریوز	یک بیماری خودایمن است. در مراحل اولیه، با هیپر تیروئیدی همراه است و اگر تخریب غده روی دهد، در مراحل بعدی به هیپوتیروئیدی می‌انجامد.
تیروگلوبولین	یک پروتئین که در غده تیروئید ساخته می‌شود؛ تیروئین‌های آن برای ساخت هورمون تیروئید به کار می‌رود.
TSH	یک هورمون هیپوفیز قدامی که رشد غده تیروئید، جذب ید و تولید هورمون تیروئید را تنظیم می‌کند.
طرفان تیروئیدی	تیروتوکسیکوز شدید
تیروتوکسیکوز	سندرمی که در اثر افزایش هورمون تیروئید روی می‌دهد (جدول ۱-۳۸).
TBG (گلوبولین)	پروتئینی که در کبد ساخته می‌شود و هورمون تیروئید را در خون حمل می‌کند.
متصل‌شونده به تیروکسین	

اعمال می‌کند.

۱. اثرات هورمون‌های تیروئیدی - تأثیر داروهای تیروئیدی در سطح بافت‌ها عبارت است از: رشد و نمو طبیعی دستگاه‌های عصبی، استخوانی و تولیدمثلی و تنظیم متابولیسم چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و ویتامین‌ها. اثرات تولید بیش از حد هورمون‌های تیروئیدی (تیروتوکسیکوز) و هیپوتیروئیدی در جدول ۱-۳۸ ذکر شده است.

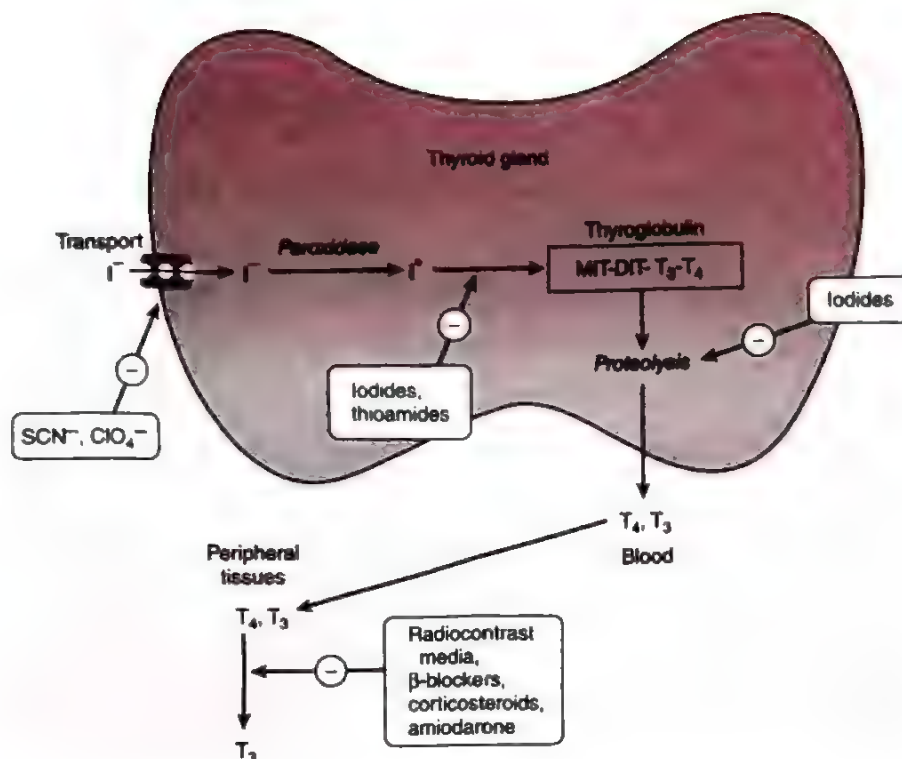
۲. کاربردهای بالینی - درمان با هورمون تیروئید می‌تواند با هر یک از T_4 یا T_3 انجام شود. لووتیروکسین صنعتی (T_4) معمولاً شکل انتخابی است. T_3 (لیوتیرونین) سرعت اثر بیشتری دارد، لیکن نیمه‌عمر آن کوتاه‌تر و هزینه آن بیشتر است.

۳. سمیت - سمیت به شکل تیروتوکسیکوز است (جدول ۱-۳۸). بیماران مسن، افراد مبتلا به بیماری قلبی - عروقی، و افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی درازمدت، نسبت به اثر تحریکی T_4 بر قلب، بسیار حساس هستند. در چنین بیمارانی، تجویز T_4 را باید با دوزهای پایین‌تر آغاز کرد.

سلولهای تیروئید و بزرگی غده می‌شود (گواتر). سطوح بالای هورمون‌های تیروئید، از طریق مکانیسم بازخورد منفی TSH را مهار می‌کنند. در بیماری گریوز که یک اختلال خودایمن است، لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی تولید می‌کنند که گیرنده TSH را فعال نموده و سبب سندرم هیپر تیروئیدی به نام تیروتوکسیکوز می‌شوند. از آنجا که لنفوسیت‌ها مشمول این بازخورد منفی نیستند، بیماران مبتلا به گریوز غلظت‌های بالای هورمون تیروئید دارند و در عین حال غلظت خونی TSH آنها بسیار پایین است.

ب) مکانیسم اثر T_3 و T_4

T_3 ده بار قوی‌تر از T_4 است؛ با توجه به این‌که T_4 در سلول‌های هدف، کبد و کلیه‌ها به T_3 تبدیل می‌شود، احتمالاً بخش اعظم اثر T_4 در سرم، به T_3 مربوط می‌شود. هورمون‌های تیروئید به گیرنده‌های خود در هسته متصل می‌شوند که بیان ژن‌های دخیل در بسیاری از فرآیندهای متابولیک را تنظیم می‌کنند. پروتئین‌هایی که با تأثیر T_3 ساخته می‌شوند، در هر بافت، تفاوت دارند؛ این پروتئین‌ها عبارتند از: Na^+/K^+ ATPase، پروتئین‌های انقباضی اختصاصی در عضله صاف و قلب، آنزیم‌های دخیل در متابولیسم چربی، اجزای دخیل در نمو مغز. هم‌چنین T_3 در برخی بافت‌ها، یک تأثیر جداگانه با واسطه گیرنده غشایی



شکل ۱- ۳۸. محل های اثر برخی داروهای ضد تیروئید. I^- ، یون یدید؛ I^0 ، عنصر ید. ^{131}I (که نشان داده نشده) ید رادیواکتیو است و می تواند با تابش پرتو، غده را تخریب کند.

تیروگلوبولین، اتصال MIT و DIT (شکل ۱-۳۸)، تولید هورمون های تیروئید را مهار می کنند. پروپیل تیواوراسیل و در مقیاس کمتر، متی مازول تبدیل محیطی T_4 به T_3 را مهار می کنند و از آنجایی که تیوآمیدها آزادسازی هورمون تیروئید را مهار نمی کنند، آغاز اثر این داروها کند است و به ۳ تا ۴ هفته برای تأثیر کامل نیاز دارند. تیوآمیدها می توانند به صورت خوراکی تجویز شوند و در بیماران جوان با بیماری خفیف و غده تیروئید کوچک مؤثرند معمولاً متی مازول ترجیح داده می شود چون به صورت روزی یک بار تجویز می شود. با این وجود PTU در زنان باردار ارجح است چون احتمالاً نسبت به متی مازول کمتر از جفت عبور می کند یا در شیر مادر ترشح می شود. عوارض جانبی عبارتند از: بثورات جلدی (شایع) و واکنش های ایمنی شدید (نادر) نظیر واسکولیت، هیپوپروترومینمی، آگرانولوسیتوز و اختلال

حفظ مهارت: دستگاه پیام رسان ثانویه cAMP

(فصل ۲ را ببینید)

نظیر بسیاری از عصب - رسانه ها و هورمون ها، TSH اثرات خود را بر سلول های تیروئیدی از طریق فعال سازی دستگاه پیام رسان ثانویه cAMP فعال می کند. یک نمودار یکشیر وقایع کلیدی این مسیر را نشان دهید. نمودار را با اتصال یک آکونیست به گیرنده خود آغاز و با پاسخ سلولی به پایان برسانید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

داروهای ضد تیروئید

الف) تیوآمیدها

پروپیل تیواوراسیل^۱ (PTU) و متی مازول^۲ تیوآمیدهای کوچک سولفوردار هستند که با مسدود کردن واکنش های کاتالیز شده توسط پراکسیداز، یددار کردن بقایای تیروزین

1- propylthiouracil

2- methimazole

جدول ۱-۳۸. تظاهرات اصلی تیروتوکسیکوز و هیپوتیروئیدی.

تیروتوکسیکوز	هیپوتیروئیدی
پوست گرم و مرطوب	پوست رنگ پریده، سرد و پف‌آلود و زرد در صورت و دست‌ها، ناخن‌ها و موی شکننده
تعریق، عدم تحمل گرما	احساس سرما
تاکیکاردی، افزایش حجم ضربه‌ای قلب، افزایش برون‌ده قلبی و افزایش فشار نبض	برادیکاردی، کاهش حجم ضربه‌ای قلب، کاهش برون‌ده قلبی و کاهش فشار نبض
تنگی نفس	افیوژن پلور، کاهش تهویه تنفسی، احتباس CO_2
افزایش اشتها	کاهش اشتها
حالت عصبی، هیپرکیتزی، لرزش بدن	لتارژی، کاهش عمومی روندهای ذهنی
ضعف، افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی	سفتی عضلات، کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی
نامنظمی سیکل قاعدگی، کاهش باروری	ناباروری، کاهش میل جنسی، اختلال نعوظ، الیگواسپرمی
کاهش وزن	افزایش وزن
اگروفتالموس (بیماری گریوز)؛ نگاه خیره به همراه کشیده شدن پلک فوقانی	فرورفتگی پلک‌ها

عملکرد کبد. این عوارض معمولاً برگشت‌پذیر هستند.

ب) نمک‌های یدید و ید

نمک‌های یدید از یددارشدن تیروزین و آزادسازی هورمون‌های تیروئید جلوگیری می‌کنند (شکل ۱-۳۸). به علاوه، این نمک‌ها اندازه و عروق غده تیروئید هیپرپلاستیک را کاهش می‌دهند، از آنجا که نمک‌های یدید آزادسازی هورمون‌ها و ساخت آنها را به یک نسبت مهار می‌کنند تأثیر آنها به سرعت (در عرض ۲ تا ۷ روز) ظاهر می‌شود. با این حال، این تأثیر موقتی است، زیرا تیروئید بعد از چند هفته درمان، از مهار یدید می‌گریزد. نمک‌های یدید در درمان طوفان تیروئیدی، تیروتوکسیکوز شدید، و آماده‌سازی بیمار برای جراحی یک تیروئید پرکار تجویز می‌شوند. اشکال متداول آنها عبارتند از: محلول لوگل (یدید پتاسیم و ید) و محلول اشباع یدید پتاسیم. عوارض جانبی آنها عبارتند از: بثورات پوستی، تب دارویی، مژه فلزی، اختلالات خونریزی‌دهنده و به ندرت واکنش‌های آنافیلاکسی.

پ) ید رادیواکتیو

ید رادیواکتیو (^{131}I) به شدت توسط تیروئید برداشت و تغلیظ

می‌شود و لذا می‌توان دوز بالای آن را که موجب تخریب غده می‌شود، بدون آسیب به سایر بافت‌ها، تجویز کرد. برخلاف تیوآمیدها و نمک‌های یدید، یک دوز مؤثر ید رادیواکتیو می‌تواند تیروتوکسیکوز را مادام‌العمر درمان کند، بدون این‌که به جراحی نیاز باشد. ید رادیواکتیو را نباید در زنان باردار یا شیرده تجویز کرد.

ت) مهارکننده‌های آنیونی

آنیون‌ها (مانند تیوسیانات $[\text{SCN}^-]$ و پرکلرات (ClO_4^-)) با مهار رقابتی انتقال دهنده یدید، جذب یدید در غده تیروئید را مهار می‌کنند. اثربخشی‌شان غیرقابل پیش‌بینی است و ClO_4^- می‌تواند باعث کم‌خونی آپلاستیک شود، بنابراین این داروها ندرتاً مورد استفاده قرار می‌گیرند.

ث) سایر داروها

یک گروه مهم در درمان تیروتوکسیکوز بتابلوکرها هستند. این داروها به رفع تاکیکاردی و سایر اختلالات قلبی در افراد مبتلا به تیروتوکسیکوز شدید کمک می‌کنند. پروپرانولول سبب مهار تبدیل محیطی T_4 به T_3 می‌شود.

آمیودارون یک داروی ضدآریتمی حاوی ید است

- (ب) مهار پروتئولیز گلبولین متصل به تیروئید (TBG)
 (ج) مهار ترشح TSH
 (د) مهار جذب ید توسط سلولهای تیروئید
 (ه) مهار افزوده شدن ید به ریشه‌های تیروزین در تیروگلوبولین
۳. عارضه نادر اما جدی تیوآمید کدام مورد است؟
 (الف) اگرانولوسیتوز
 (ب) سندرم شبه لوپوس اریتماتو
 (ج) میوپاتی
 (د) آریتمی Torsades de pointes
 (ه) پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP)
۴. یک زن ۵۶ ساله با تاکی‌کاردی، تنگی نفس و درد قفسه سینه به اورژانس می‌آید. او در ۲ روز گذشته تنگی نفس و اسهال به همراه تعریق و حالت عصبانیت داشته است. یکی از بستگان بیمار اظهار می‌دارد که وی ۲ هفته قبل مصرف متی‌مازول را قطع کرده است. مقدار TSH کمتر از 0.1 mIU/L است (محدوده طبیعی $0.4 - 4 \text{ mIU/L}$). تشخیص طوفان تیروئیدی مطرح می‌شود. کدام یک از موارد زیر یک داروی کمکی مفید در درمان طوفان تیروئیدی است؟
 (الف) آمیودارون
 (ب) بتامتازون
 (ج) اپی‌نفرین
 (د) پروپرانولول
 (ه) ید رادیواکتیو
۵. یک مرد ۶۵ ساله با گواتر مولتی‌ندولر تیروئید کاندید برداشت تقریباً کامل تیروئید می‌باشد کدام یک از داروهای زیر برای کاهش بافت عروقی غده تیروئید ۱۴-۱۰ روز قبل از عمل جراحی تجویز خواهد شد؟
 (الف) لووتیروکسین
 (ب) لیوتیرونین
 (ج) محلول لوگل
 (د) پردنیزون
 (ه) ید رادیواکتیو
۶. علامت مورد انتظار در افزایش دوز T_4 برون‌زاد:

(فصل ۱۴) که به علت توانایی خود در مهار تبدیل T_4 به T_3 ، سبب هیپوتیروئیدی می‌شود. این دارو از طریق مکانیسم القا شده توسط ید سبب هیپرتیروئیدی در افرادی می‌شود که یک بیماری زمینه‌ای تیروئید از جمله گواتر مولتی‌ندولر دارند و یا مکانیسمهای التهابی در آنها سبب ورود هورمون تیروئید به گردش خون می‌شود. هیپوتیروئیدی مرتبط با آمیودارون با تجویز هورمون تیروئید درمان می‌شود. هیپرتیروئیدی مرتبط با ید که به علت مصرف آمیودارون ایجاد می‌شود با تیوآمیدها درمان می‌شود در حالی که نوع التهابی به بهترین نحو به کورتیکواستروئیدها پاسخ می‌دهد. ماده حاجب یدینه (مانند دیاتریزوات^۱ خوراکی و یوهگزول^۲ وریدی) سریعاً تبدیل T_4 به T_3 در کبد، کلیه و سایر بافت‌های محیطی را سرکوب می‌کنند.

سوالات

۱-۳: یک زن ۲۴ ساله به پرکاری خفیف ناشی از بیماری گریوز تیروئید دچار شده است. در معاینه سایر دستگاه‌ها، یافته غیرطبیعی وجود ندارد.

۱. در بیماری گریوز، علت هیپرتیروئیدی تولید آنتی‌بادی است که:

(الف) گیرنده هورمون آزادکننده تیروتروپین هیپوفیزی (TRH) را فعال کرده و آزادسازی TSH را تحریک می‌کند.

(ب) گیرنده TSH غده تیروئید را فعال کرده و ساخت هورمون تیروئید و آزادسازی آن را تحریک می‌کند.

(ج) گیرنده‌های هورمون تیروئید را در بافت‌های محیطی فعال می‌کند.

(د) به تیروگلوبولین غده تیروئید (TBG) اتصال یافته و پروتئولیز آن و آزادسازی ذخایر T_4 و T_3 را تسریع می‌کند.

(ه) به گلبولین متصل به تیروئید، الحاق شده و سبب جداسازی T_4 و T_3 از آن می‌شود.

۲. تصمیم پزشکی، آغاز درمان با متی‌مازول است. متی‌مازول عمدتاً از غلظت سرمی T_3 می‌گاهد که این عمل را با واسطه انجام می‌دهد.

(الف) تحریک متابولیسم محیطی T_3

احساس سلامت و انرژی زیاد می‌کند. تست‌های آزمایشگاهی هیپرتیروئیدی را تأیید می‌کند. کدام داروی زیر کاهش مداوم فعالیت تیروئید ایجاد می‌کند؟

الف) ^{131}I

ب) متی‌مازول

ج) پروپیل تیواوراسیل

د) تیوسیاناتات (SCN)

ه) تیروگلوبولین

الف) برادی‌کاردی

ب) پوست خشک و پف‌آلود

ج) زبان بزرگ و افتادگی پلک‌ها

د) خواب‌آلودگی

ه) کاهش وزن

۷. با آغاز درمان T_4 برای بیماران مسن که به مدت طولانی،

هیپوتیروئید بوده‌اند، برای جلوگیری از کدام مورد لازم

است از دوزهای اندک استفاده شود؟

الف) شعله‌ور شدن اگزوفتالمی

ب) نارسایی حاد کلیه

ج) همولیز

د) تحریک قلب

ه) تشنج

۸. یک خانم ۲۷ ساله تحت تیروئیدکتومی نزدیک به کامل

قرار گرفته است. برای او لووتیروکسین شروع شده است. کدام

هورمون زمانی که لووتیروکسین تجویز می‌شود در بافت

محیطی تولید می‌شود؟

الف) متی‌مازول

ب) T_3

ج) T_4

د) TSH

ه) FSH

۹. یک خانم ۶۲ ساله با شکایت خستگی، کسلی و تبلی و

اضافه وزن مراجعه کرده است. او نیاز به خواب چندین بار در

روز دارد که برای وی غیرمعمول است. او در طی ۱۵ سال

قبل بدون مشکل مهمی در رابطه با سطح انرژی‌اش، T_4

مصرف می‌کند. سابقه اخیر او برای تشخیص آریتمی مهم

است و در حال حاضر داروی ضد آریتمی مصرف می‌کند.

محتمل‌ترین علت وضعیت کنونی او چه می‌باشد؟

الف) آمیودارون

ب) لیدوکائین

ج) پروکائینامید

د) سوتالول

ه) وراپامیل

۱۰. یک خانم ۲۵ ساله با بی‌خوابی و ترس از اینکه مشکل

قلبی دارد مراجعه کرده است او وصف می‌کند که قلب او از

درون قفسه‌سینه به بیرون پرتاب می‌شود. در سایر موارد

پاسخ‌ها

۱. آنتی‌بادی‌های تولید شده در بیماری گریوز، گیرنده‌های

TSH غده تیروئید را فعال می‌کنند. این داروها اثر TSH

را تقلید می‌کنند. پاسخ گزینه "ب" است.

۲. تیوآمیدها (متی‌مازول و پروپیل‌تری‌اوراسیل) در

سلول‌های تیروئید عمل کرده و از تبدیل ریشه‌های

تیروزین تیروگلوبولین به MIT و DIT جلوگیری می‌کنند.

پاسخ گزینه "ه" است.

۳. به ندرت، تیوآمیدها سبب عوارض شدید بدخیم از جمله

اگرانولوسیتوز، واسکولیت، آسیب کبدی و

هیپوپروترومبونی می‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.

۴. در طوفان تیروئیدی، مسدودکننده‌های بتایی از جمله

پروپرانول در کنترل تاکی‌کاردی و سایر اختلالات قلبی

مؤثرند. پروپرانول سبب مهار تبدیل T_4 به T_3 می‌شود.

پاسخ گزینه "د" است.

۵. یدیدها ساخت و آزادسازی هورمون تیروئید را مهار

می‌کنند و اندازه و بافت عروقی غده هیپرپلاستیک را

کاهش می‌دهند. محلول لوگل شامل مخلوطی از یدید

پتاسیم و ید است. پاسخ گزینه "ج" است.

۶. در هیپرتیروئیدی، سرعت متابولیسم افزایش می‌یابد و

حتی با وجود افزایش اشتها، کاهش وزن غالباً رخ می‌دهد.

دیگر موارد ذکر شده، علایم هیپوتیروئیدیسم هستند.

پاسخ گزینه "ه" است.

۷. بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی بلندمدت، به ویژه آنهایی

که مسن‌تر هستند به اثرات تحریکی T_4 بر عملکرد قلبی

بسیار حساس‌اند. تجویز دوزهای منظم سبب تحریک

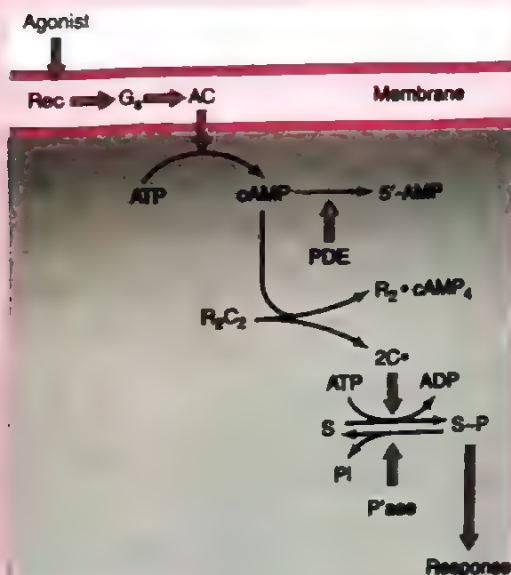
بیش از حد قلب و وخامت بیماری قلبی می‌شود. پاسخ

گزینه "د" است.

پاسخ حفظ چهارت: دستگاه پیام‌رسان ثانویه cAMP

(فصل ۲ را ببینید)

نمودار شما باید فعالیت تمریکی گیرنده (Rec) از طریق G_s پروتئین G برای فعال کردن آنزیم آدنیل سیکلز (AC) را نشان دهد. آدنیل سیکلز، ATP را به cAMP تبدیل کرده و cAMP به جزء تنظیم‌کننده (R) پروتئین‌کناز وابسته به cAMP متصل می‌شود و بدین ترتیب جزء کاتالیتیک (C) کنز راها شده و فسفات ATP را به پروتئین که پاسخ‌های سلولی نهایی را واسطه‌گری می‌کند، انتقال می‌دهد. این پاسخ‌ها متنوع هستند و شامل اثرات فوری ناشی از فسفریلاسیون سوستر از جمله آنزیم‌ها و کانال‌های یونی، و نیز اثرات تأخیری ناشی از تغییرات رونویسی ژن‌ها می‌باشند. «فواصل استراحت» به مسیرهایی گفته می‌شود که فسفوری استراز (PDE)، cAMP و فسفاتاز را هیدرولیز کرده ($P'ase$) و سبب «فسفریله شدن» سوسترها می‌شود.



۸. تیوآمیدها (متی مازول و پروپیل تیواوراسیل) در سلولهای تیروئید عمل می‌کنند و از تبدیل بقایای تیروزین در تیروگلوبولین به MIT و DIT جلوگیری می‌کنند. لووتیروکسین (T_4) در محیط به T_3 تبدیل می‌شود. FSH هورمون محرک FSH است. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. آمیودارون یک داروی ضد آریتمی با اثرات پیچیده روی غده تیروئید و هورمونهای تیروئید است. یکی از اثرات آنها مهار تبدیل محیطی T_4 به T_3 است. توجه داشته باشید که پروپرانولول نیز تبدیل T_4 به T_3 را کاهش می‌دهد. پروکاینامید (کلاس I_A)، لیدوکائین (کلاس I_B)، سوتالول (کلاس III) و وراپامیل (کلاس IV) ضد آریتمی هستند و ممکن است هیچ اثری بر تبدیل T_4 نداشته باشند. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. پروپیل تیواوراسیل و با مقدار کمتر، متی مازول از تبدیل محیطی T_4 به T_3 جلوگیری می‌کنند. تیروگلوبولین یک دارو نیست. ید رادیواکتیو تنها درمان دارویی است که کاهش پایدار فعالیت تیروئید ایجاد می‌کند. آنیون‌هایی مانند تیوسیانات (SCN^-) و پرکلرات (ClO_4^-) برداشت ید توسط غده تیروئید را از طریق مهار رقابتی حمل‌کننده یدید، بلوک می‌کنند. اثربخشی آنها غیرقابل پیش‌بینی است و ClO_4^- می‌تواند سبب آنمی آپلاستیک شود بنابراین این داروها به ندرت استفاده می‌شوند. پاسخ گزینه "الف" است.

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

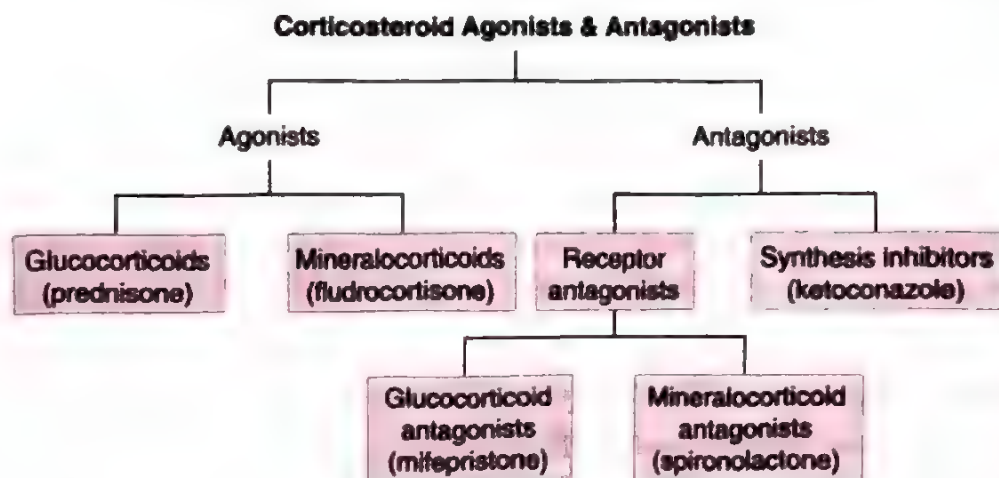
- مسیر بیوشیمیایی ساخت و آزادسازی هورمون‌های تیروئید را رسم کنید و محل اثر داروهای ضدتیروئید را نشان دهید.
- داروهای اصلی در درمان هیپوتیروئیدی را نام ببرید.
- داروهای اصلی در درمان هیپر تیروئیدی را نام ببرید و آغاز و مدت اثر آنها را مقایسه کنید.
- عوارض نامطلوب اصلی تیروکسین و داروهای ضدتیروئید را شرح دهید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای تیروئید و ضد تیروئید

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
محصولات تیروئید				
لووتیروکسین (T_4)	فعال‌سازی گیرنده‌های هسته‌ای که باعث بیان ژنی با تشکیل RNA و ساخت پروتئین می‌شود.	هیپوتیروئیدسم (کم‌کاری تیروئید)	T_4 در سلول‌های هدف و کلیه و کبد به T_3 تبدیل می‌شود؛ T_3 ده برابر از T_4 قوی‌تر است	جدول ۱-۲۸ را برای علائم کارکرد زیاد تیروئید ببینید.
لیوتیرونین (T_3)				
تیروآمیدها				
پروپیل تیووراسیل (PTU)	مهار واکنش‌های پراکسیداز تیروئید، ارگانیک کردن ید و تبدیل محیطی T_4 به T_3	هیپر تیروئیدسم (پرکاری تیروئید)	تجویز خوراکی، شروع تأخیری فعالیت	تهوع، ناراحتی گوارشی، به‌ثورات پوستی، آگرانولوسیتوز، هپاتیت، کم‌کاری تیروئید
متی‌مازول				
پدیدها				
محلول لوگل	مهار ارگانیک‌سازی ید و آزادسازی هورمون؛ کاهش اندازه و غرق غده تیروئید	آماده‌سازی برای عمل جراحی برداشتن تیروئید	تجویز خوراکی، شروع فوری اثر در عرض ۷-۲ روز	نادر
یدید پتاسیم				
ید رادیواکتیو (I^{131})	تخریب بافت تیروئید اقام شده به واسطه اشعه	پرکاری تیروئید	تجویز خوراکی	گلودرد، کم‌کاری تیروئید
بتابلوکرها				
پروپرانولول	مهار گیرنده‌های β مهار تبدیل T_4 به T_3	طوفان تیروئیدی	شروع سریع فعالیت	آسم، بلوک AV، افزایش فشارخون، افت ضربان قلب

کورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌ها

کورتیکواستروئیدها هورمون‌هایی استروئیدی هستند که در قشر آدرنال تولید می‌شوند. این مواد شامل دو گروه فیزیولوژیک و فارماکولوژیک اصلی هستند: (۱) گلوکوکورتیکوئیدها که بر متابولیسم، کاتابولیسم، پاسخ‌های ایمنی و التهاب اثر می‌گذارند؛ و (۲) مینرالوکورتیکوئیدها که بازجذب سدیم و پتاسیم را در توبول‌های جمع‌کننده کلیه تنظیم می‌کنند. در این فصل به شرح گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها و آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکواستروئید می‌پردازیم.



گلوکوکورتیکوئیدها

الف) مکانیسم اثر

کورتیکواستروئیدها پس از ورود به سلول و اتصال به گیرنده‌های سیتوزولی، به هسته می‌روند. مجموعه استروئید - گیرنده با اتصال به اجزاء پاسخ گلوکوکورتیکوئیدها^۱ (GRE) یا اجزاء اختصاصی مینرالوکورتیکوئید، بیان ژن‌ها را تغییر می‌دهد (شکل ۱-۳۹). به دلیل وجود تنظیم‌کننده‌های پروتئینی مختلف در هر بافت که تعامل بین مجموعه هورمون - گیرنده و اجزاء پاسخ اختصاصی را کنترل می‌کنند، پاسخ اختصاصی هر بافت به استروئیدها مشاهده می‌شود.

ب) اثرات بر اعضا و بافت‌ها

۱. اثرات متابولیک - گلوکوکورتیکوئیدها گلوکونئوز را افزایش می‌دهند. در نتیجه، قند خون افزایش می‌یابد، کاتابولیسم پروتئین‌های عضلانی روی می‌دهد و انسولین ترشح می‌شود. لیپولیز و لیپونئوز افزایش می‌یابد که حاصل آن، افزایش رسوب چربی در برخی مناطق، از جمله در صورت و در شانه‌ها و پشت است.

۲. اثرات کاتابولیک - گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاتابولیسم پروتئین‌های عضلانی می‌شوند. به علاوه بافت

1- glucocorticoid response elements

واژه‌های کلیدی

بیماری آدیسون	از بین رفتن نسبی یا کامل عملکرد قشر آدرنال، از جمله عدم تولید گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها.
سرکوب آدرنال	سرکوب توان قشر آدرنال در تولید کورتیکواستروئیدها. شایعترین علت آن عارضه ناشی از تجویز درازمدت گلوکوکورتیکوئید برون‌زاد است.
سندرم کوشینگ	یک بیماری متابولیک که در اثر ترشح بیش از حد استروئیدهای قشر آدرنال روی می‌دهد. شایعترین علت تولید بیش از حد استروئیدهای قشر آدرنال، در اثر افزایش سطح ACTH می‌باشد.
گلوکوکورتیکوئید	این ماده معمولاً یک استروئید است که گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید را فعال می‌کند (مانند کورتیزول).
مینرالوکورتیکوئید	این ماده معمولاً یک استروئید است که گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید را فعال می‌کند (مانند آلدوسترون).

اختلالات رفتاری شدید ایجاد کند. دوزهای بالا ترشح اسید معده را افزایش و مقاومت در برابر تشکیل زخم را کاهش می‌دهد.

همبند و لنفوئید، چربی و پوست، تحت تأثیر دوز بالای این استروئیدها، تحلیل می‌روند. تأثیر کاتابولیک بر استخوان می‌تواند استئوپروز ایجاد کند. در اطفال، رشد متوقف می‌شود.

پ) گلوکوکورتیکوئیدهای مهم

۱. کورتیزول — گلوکوکورتیکوئید طبیعی اصلی، کورتیزول (هیدروکورتیزون، شکل ۲-۳۹) است. ACTH، ترشح فیزیولوژیک کورتیزول را تنظیم می‌نماید؛ سطح کورتیزول در طول شبانه‌روز تغییر می‌کند؛ در صبح به حداکثر و در نیمه‌شب به حداقل می‌رسد (ریتم شبانه‌روزی). در پلاسما، ۹۵٪ کورتیزول به CBG^۱ متصل می‌شود. کورتیزول (به شکل خوراکی) به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شود، پاکسازی کبدی دارد، و مدت اثر آن کوتاه‌تر از سایر کورتیکواستروئیدهای صناعی است (جدول ۱-۳۹). اگرچه مقدار ناچیزی از کورتیزول از پوست سالم جذب می‌شود، جذب آن به آسانی از طریق پوست ملتهب و غشاهای مخاطی انجام می‌گیرد.

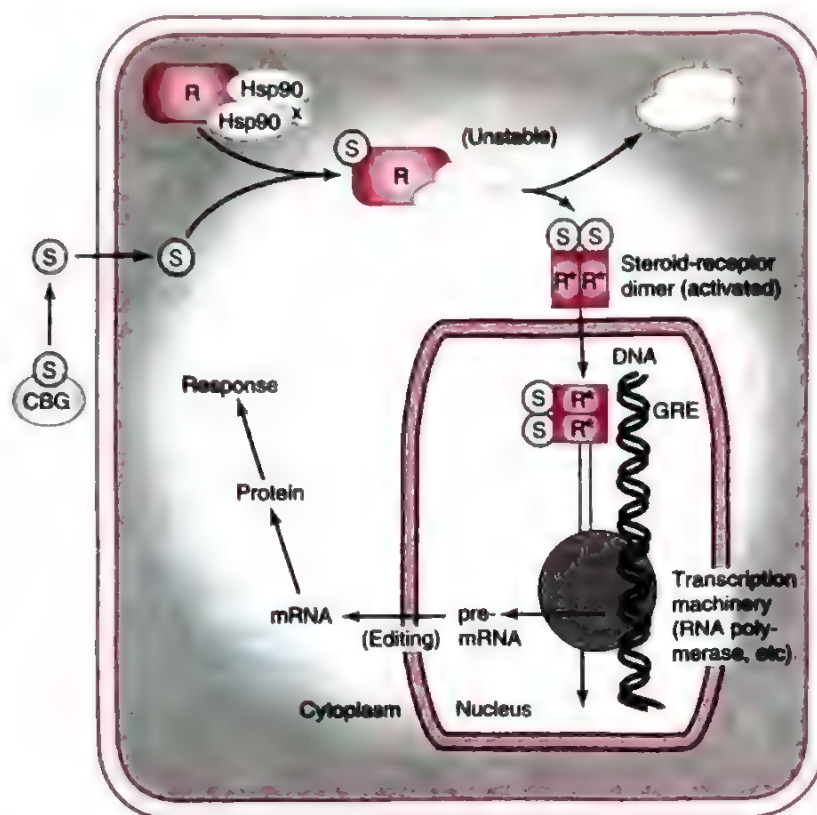
مولکول کورتیزول تأثیر کم اما بارزی بر احتباس نمک (اثر مینرالوکورتیکوئید) دارد (جدول ۱-۳۹). این یک دلیل مهم، پر فشارخون در افراد دارای تومور آدرنال ترشح کننده کورتیزول یا تومور هیپوفیز ترشح کننده ACTH (سندرم کوشینگ) می‌باشد.

۲. گلوکوکورتیکوئیدهای صناعی — مکانیسم اثر این داروها شبیه به کورتیزول است. تعداد زیادی از این داروها در

۳. اثرات سرکوب کننده ایمنی — گلوکوکورتیکوئیدها برخی اعمال ایمنی سلولی (به ویژه آنهایی که وابسته لنفوسیت‌ها هستند) را مهار می‌کنند. این داروها برای لنفوسیت‌ها سمی هستند و در درمان سرطان‌های خون به کار می‌روند. این داروها نمو طبیعی ایمنی اکتسابی را مختل نمی‌کنند، ولی واژنش پیوند در بیماران پیوندی را به تعویق می‌اندازند.

۴. اثرات ضد التهاب — گلوکوکورتیکوئیدها یک اثر سرکوب کننده شدید بر بسیاری از روندهای التهابی دارند. این داروها نوتروفیل‌ها را افزایش و لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و منوسیت‌ها را کاهش می‌دهند؛ همچنین مهاجرت لکوسیت‌ها را مهار می‌کنند. مکانیسم‌های بیوشیمیایی مسبب این اثرات سلولی عبارتند از: القاء ساخت یک مهارکننده فسفولیپاز A₂ (فصل ۱۸)، کاهش mRNA برای COX-2، کاهش IL-2 و IL-3، و کاهش یک سیتوکین التهابی موسوم به عامل فعال کننده پلاکت (PAF).

۵. سایر اثرات — گلوکوکورتیکوئیدها (مانند کورتیزول) برای دفع طبیعی آب از طریق کلیه ضروری هستند. گلوکوکورتیکوئیدها بر CNS اثر می‌گذارند. دوز بالای این داروها (بویژه اگر به مدت طولانی مصرف شود)، می‌تواند



شکل ۱-۳۹. مکانیسم اثر گلوکوکورتیکوئید. در این شکل، تعامل یک استروئید (S؛ مانند کورتیزول) با گیرنده خود (R) و حوادث بعدی در یک سلول هدف مشاهده می‌شود. استروئید در خون به شکل متصل به CBG وجود دارد، اما به شکل مولکول آزاد به سلول وارد می‌شود. گیرنده داخل سلولی به پروتئین‌های تثبیت‌کننده، نظیر Hsp90 و سایر پروتئین‌ها (X) متصل می‌شود. هرگاه این کمپلکس به یک مولکول استروئید متصل شود، Hsp90 و مولکول‌های مشابه آزاد می‌شوند. کمپلکس استروئید-گیرنده به صورت یک دimer به هسته وارد می‌شود و پس از اتصال به GRE، نسخه‌برداری از ژن را تنظیم می‌کند. mRNA حاصله پس از ویرایش، به سیتوپلاسم می‌رود تا در تولید پروتئینی شرکت کند که پاسخ هورمونی نهایی را ایجاد خواهد کرد.

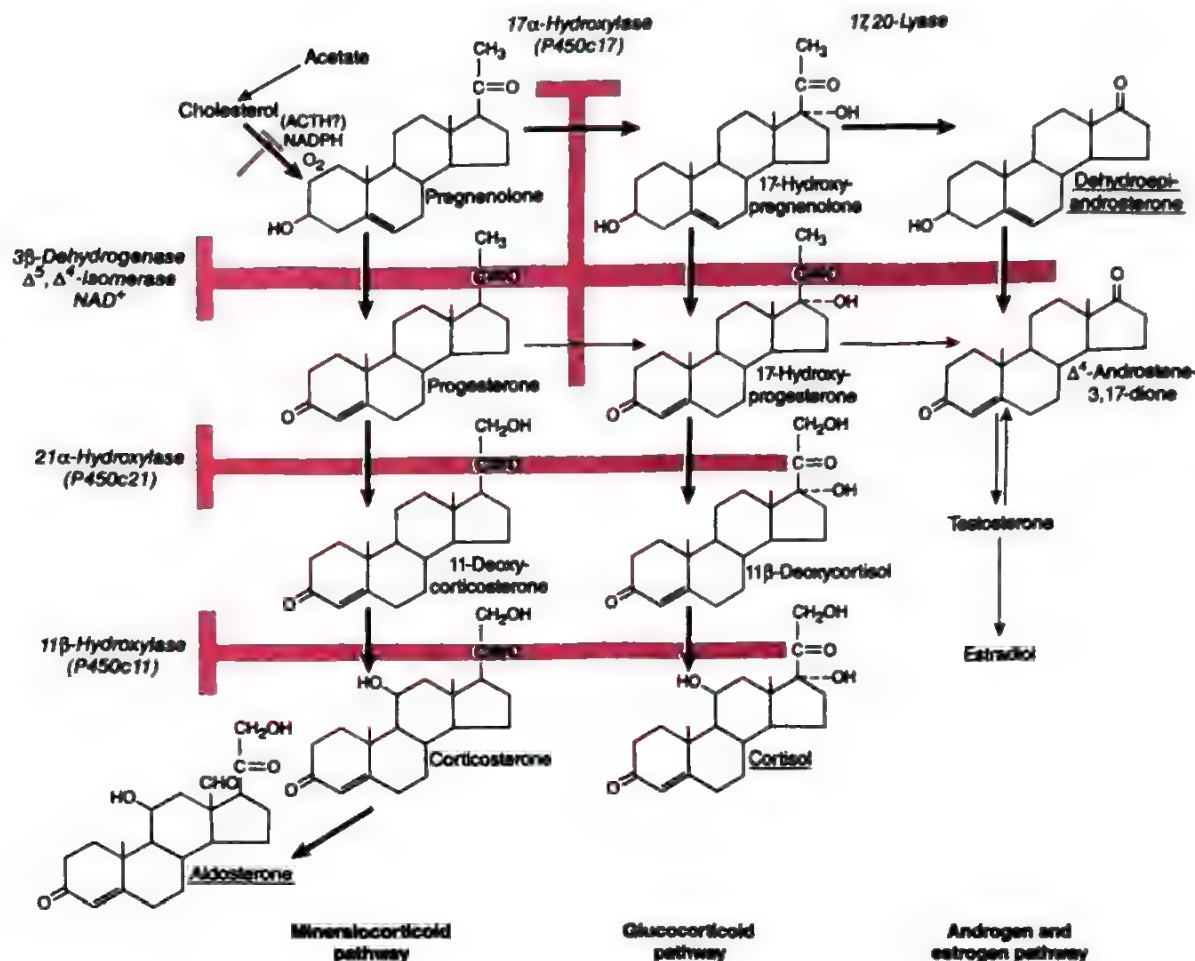
سیستمیک و سمیت آنها بسیار اندک است.

ت) کاربردهای بالینی

۱. بیماری‌های آدرنال - گلوکوکورتیکوئیدها برای ادامه حیات بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قشر آدرنال (بیماری آدیسون) و در افراد مبتلا به نارسایی حاد آدرنال در اثر شوک، عفونت یا تروما ضروری هستند. همچنین گلوکوکورتیکوئیدها در برخی انواع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال تجویز می‌شوند که در این اختلالات، انواع غیرطبیعی کورتیکواستروئیدها تحت تأثیر ACTH تولید می‌گردد. در این موارد، تجویز یک گلوکوکورتیکوئید صناعی قوی، ترشح ACTH را سرکوب می‌کند و ساخت استروئیدهای غیرطبیعی را کاهش می‌دهد.

دسترس هستند؛ پردنیزون و متابولیت فعال آن پردنیزولون، دگزامتازون، و تریامسینولون از معروف‌ترین آنها هستند. ویژگی‌های آنها (در قیاس با کورتیزول) عبارتند از: نیمه‌عمر و مدت اثر طولانی، تأثیر کمتر بر احتباس نمک، و نفوذ بهتر به سد چربی برای فعالیت موضعی (جدول ۱-۳۹).

گلوکوکورتیکوئیدهای اختصاصی برای استفاده در آسم (فصل ۲۰) و سایر بیماری‌ها ساخته شده‌اند که فعالیت سطحی خوبی روی غشاهای مخاطی یا پوست مورد نیاز است ولی عوارض سیستمیک نباید ایجاد شود. بکلومتازون و بودزونید به آسانی به مخاط تنفسی نفوذ می‌کنند، ولی پس از ورود به خون، نیمه‌عمر بسیار کوتاهی دارند و لذا اثرات



شکل ۲-۳۹. نمای مسیر اصلی در بیوسنتز هورمون قشر غده فوق کلیه. اسامی محصولات ترشحات غده فوق کلیه درون مستطیل‌های سایه‌دار مشخص شده‌اند. آنزیم‌ها و فاکتورهای مؤثر در فرآیندهای هر ستون در سمت چپ و ستون‌های متقاطع در بالای شکل نشان داده شده‌اند. وقتی یک آنزیم خاص معیوب است، تولید هورمون در نقاطی که با نوارهای سایه‌دار مشخص است، متوقف می‌شود.

ث) سمیت

اکثر اثرات سمی گلوکوکورتیکوئیدها را می‌توان با توجه به اثرات فوق‌الذکر پیش‌بینی کرد. برخی از این عوارض تهدید کننده حیات هستند، مانند عوارض متابولیک (مهار رشد، دیابت، تحلیل عضلات، استئوپروز)، احتباس نمک و سایکوز. با استفاده از برخی شیوه‌ها می‌توان احتمال این عوارض را کاهش داد، از جمله استعمال موضعی (مانند داروهای آئروسل برای آسم)، تجویز یک روز در میان (برای کاهش سرکوب هیپوفیز)، و کاهش تدریجی دوز بلافاصله بعد از نیل به پاسخ درمانی. برای اجتناب از نارسایی آدرنال در افرادی که مدت‌های طولانی کورتیکواستروئید مصرف کرده‌اند، "دوزهای استرسی" اضافی باید در جریان بیماری‌های

۲. بیماری‌های غیرآدرنال - بسیاری از بیماری‌ها به تجویز کورتیکواستروئید پاسخ می‌دهند. برخی از این‌ها، بیماری‌های التهابی یا ایمنولوژیک هستند (مانند آسم، وازنش پیوند، بیماری‌های کلاژنی، اختلالات روماتیسمی). سایر کاربردها عبارتند از: درمان سرطان‌های خون، بیماری‌های عصبی، استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی، هیپرکلسمی، و بیماری کوهستان. به‌تأیید که یک گلوکوکورتیکوئید با اتصال پروتئینی اندک است، به زنان بارداری که پیش از موعد زایمان می‌کنند تجویز می‌شود تا بلوغ ریه‌های جنین تسریع گردد. کارایی این داروها در بیماری‌های مختلف بسیار متفاوت است و سمیت آنها، تجویز درازمدت را محدود می‌سازد.

جدول ۱-۳۹. ویژگی‌های کورتیکواستروئیدها.

دارو	مدت اثر (ساعت)	قدرت ضد التهابی ^۱	قدرت احتباس نمک ^۱	فعالیت موضعی
گلوکوکورتیکوئید طبیعی				
کورتیزول	۸-۱۲	۱	۱	۰
پردنیزون	۱۲-۲۴	۴	۰/۳	(+)
تریامسینولون	۱۵-۲۴	۵	۰	+++
دگزامتازون	۲۴-۳۶	۳۰	۰	++++
مینرالوکورتیکوئید طبیعی				
آلدوسترون	۱-۲	۰/۳	۳۰۰۰	۰
فلودروکورتیزون	۸-۱۲	۱۰	۱۲۵-۲۵۰	۰

۱ نسبت به کورتیزول

حفظ مهارت: آنتاگونیستهای آلدوسترون و

نارسایی احتقانی قلب (فصل‌های ۱۳ و ۱۵)

کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که اسپرونولاکتون و اپلرنون که آنتاگونیستهای گیرنده آلدوسترون هستند، سبب کاهش مرگ و میر و ناتوانی در بیمارانی می‌شوند که تحت درمانهای استاندارد دیگر قرار دارند.

۱. چرا آلدوسترون در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی

قلب بالا می‌رود؟

۲. افزایش آلدوسترون چگونه سبب علائم و نشانه‌های

نارسایی قلبی می‌شود؟

۳. غلظت پتاسیم سرم بیماران تحت درمان با

آنتاگونیستهای آلدوسترون چه تغییری می‌کند؟

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

جایگزین بعد از برداشتن آدرنال به کمک جراحی و سایر اختلالاتی که به تجویز مینرالوکورتیکوئید نیاز دارند، به کار می‌رود.

آنتاگونیستهای کورتیکواستروئید

(الف) آنتاگونیستهای گیرنده

اسپرونولاکتون و اپلرنون آنتاگونیستهای گیرنده

خطرناک یا قبل از جراحی تجویز گردد. اگر پزشک تصمیم بگیرد که تجویز گلوکوکورتیکوئید را بعد از یک دوره درمان طولانی متوقف کند، دوز دارو باید به تدریج (در عرض یک دوره چندماهه) کاهش یابد تا امکان بازگشت عملکرد طبیعی آدرنال فراهم شود.

مینرالوکورتیکوئیدها

(الف) آلدوسترون

مینرالوکورتیکوئید اصلی طبیعی در انسان، آلدوسترون است که قبلاً در رابطه با فشارخون بالا (فصل ۱۱) و تنظیم ترشح آن توسط آنژیوتانسین II (فصل ۱۷) مورد بحث قرار گرفت. ترشح آلدوسترون را ACTH و سیستم رنین - آنژیوتانسین تنظیم می‌کنند و این ماده نقش مهمی در تنظیم حجم خون و فشارخون ایفا می‌کند (شکل ۴-۶). آلدوسترون نیمه‌عمر کوتاه و فعالیت خفیف گلوکوکورتیکوئیدی دارد (جدول ۱-۳۹). مکانیسم اثر آن مشابه گلوکوکورتیکوئیدها است.

(ب) سایر مینرالوکورتیکوئیدها

سایر مینرالوکورتیکوئیدها عبارتند از دئوکسی کورتیکواسترون (پیش‌ساز طبیعی آلدوسترون) و فلودروکورتیزون (که فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی قابل توجه دارد). فلودروکورتیزون، به دلیل مدت اثر طولانی (جدول ۱-۳۹)، به عنوان درمان

آلدوسترون هستند که در فصل ۱۵، همراه با دیورتیک‌ها شرح داده شدند. می‌فپریستون^۱ (RU-486) یک مهارکننده رقابتی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و گیرنده‌های پروژسترون است (فصل ۴۰) و در درمان سندرم کوشینگ به کار رفته است.

ب) مهارکننده‌های ساخت

چند نوع دارو وجود دارد که باعث مهار ساخت استروئید در غده فوق‌کلیه می‌شوند. مهم‌ترین داروها عبارتند از: آمینوگلوکوتیماید^۲، متی‌راپون^۳، و کتوکونازول. کتوکونازول (یک داروی ضدقارچ) آنزیم‌های P450 را که برای ساخت تمام استروئیدها لازم هستند، مهار می‌کند و در برخی از بیماری‌ها که کاهش سطح استروئید مطلوب است، به کار می‌رود (از جمله در کارسینوم آدرنال، هیرسوتیسم، سرطان پستان و پروستات). آمینوگلوکوتیماید تبدیل کلسترول به پرگنولون (شکل ۲-۳۹) و ساخت تمام هورمون‌های فعال استروئیدی را مهار می‌کند. این دارو همراه با سایر داروها در درمان تومور مولد استروئید در قشر آدرنال به کار می‌رود. متی‌راپون ساخت کورتیزول (نه ساخت پیش‌سازهای کورتیزول) را مهار می‌کند؛ این دارو در تست‌های تشخیصی عملکرد آدرنال به کار می‌رود.

سوالات

۱. یک خانم ۵۰ ساله، مورد شناخته شده آسم از ۳۰ سال قبل با شکایت تشدید تنگی نفس و سرفه از ۲ روز قبل به اورژانس مراجعه کرده است. سمع قفسه‌سینه ویز دمی و بازدمی پلی‌فونیک دوطرفه را نشان می‌دهد. اکسیژن مکمل، نبولایز آلبوترول (سالبوتامول) (۵mg) و ایپراتروپیوم (۲۵۰mg) و نیز ۴۰ میلی‌گرم متیل‌پردنیزولون وریدی تجویز می‌شود کدام یک، اثر فارماکولوژیک گلوکوکورتیکوئیدهای برون‌زاد است؟

الف) افزایش توده عضلانی

ب) افت قند خون

ج) مهار سنتز لکوترین

د) بهتر کردن بهبود زخم

ه) افزایش دفع آب و نمک

۲. یک خانم ۳۴ ساله مبتلا به کولیت اولسروز، تحت درمان

طولانی‌مدت با آگونیست‌های گلوکوکورتیکوئید است. عوارض نامطلوب مصرف درازمدت گلوکوکورتیکوئیدها عبارت‌اند از؟

الف) سندرم "شبه‌لوپوس"

ب) نئوپلاسم غده آدرنال

ج) سمیت کبدی

د) استئوپروز

ه) بلوغ زودرس در کودکان

۳. یک مرد ۴۶ ساله به دلیل تومور آدرنال به سندرم کوشینگ دچار شده است. کدام یک از داروهای زیر می‌تواند علائم و نشانه‌های این بیمار را کاهش دهد؟

الف) بتامتازون

ب) کورتیزول

ج) فلودروکورتیزون

د) کتوکونازول

ه) تریامسینولون

۴. یک نوزاد دختر به علت فقدان فعالیت ژنتیکی ۲۱ - آلفا - هیدروکسیلاز با جنسیت مبهم، هیپوناترمی، هیپرکالمی و افت فشارخون به دنیا آمده است. درمان شامل: جایگزینی نمک و مایع و تجویز هیدروکورتیزون است. در این نوع هیپرپلازی غده فوق‌کلیه که با افزایش تولید پیش‌سازهای کورتیزول همراه است، کدام یک از داروهای زیر، اثرات اولیه درمانی در تجویز گلوکوکورتیکوئیدها را توصیف می‌کند؟

الف) افزایش ساخت استروژن در غده فوق‌کلیه

ب) مهار ساخت آلدوسترون در غده فوق‌کلیه

ج) پیشگیری از افت قند

د) بازگشت عملکرد طبیعی سیستم ایمنی

ه) سرکوب ترشح ACTH

۵. منظور از GRE (اجزاء پاسخ گلوکوکورتیکوئید) چیست؟

الف) یک تنظیم‌کننده پروتئینی که تعامل بین گیرنده فعال استروئید و DNA را تنظیم می‌کند.

ب) یک توالی کوتاه DNA که به RNA پلیمراز متصل می‌شود.

ج) یک پروتئین کوچک که به پروتئین گیرنده استروئید

1- mifepristone

2- aminoglutethimide

3- metyrapone

آزاد متصل می‌شود و از تجزیه آن جلوگیری می‌کند.
(د) یک توالی نوکلئوتیدی اختصاصی که توسط مجموعه هورمون استروئیدی - گیرنده شناسایی می‌شود.
(ه) بخشی از گیرنده استروئید که به DNA متصل می‌شود.
عمر گلوکوکورتیکوئیدها در درمان کدام یک از بیماری‌های زیر سودمندی ثابت شده دارند؟
(الف) استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی
(ب) افزایش فشارخون اولیه
(ج) هیپرپرولاکتینمی
(د) بیماری پارکینسون
(ه) دیابت نوع II

۷. یک خانم ۵۶ ساله مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک، به مدت ۹ ماه، با دوز متوسط پردنیزون به صورت روزانه، تحت درمان قرار گرفته است. در نهایت، بیماری وی، رو به بهبودی گذاشت و اینک پزشک در حال کم کردن دوز و نهایتاً قطع پردنیزون است. کاهش تدریجی دوز گلوکوکورتیکوئیدها به منظور بهبود کدام یک از موارد زیر است؟
(الف) کاهش آزادسازی انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده

(ب) خون‌سازی در مغز استخوان
(ج) عملکرد طبیعی استئوبلاست‌ها
(د) تأثیر وازوپرسین بر کنترل دفع آب
(ه) عملکرد سیستم هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال
۸. یک بیمار با درد و سفتی مچ و زانوها مراجعه کرده است. سفتی در صبحگاه بدتر است. تست خونی تشخیص آرتريت روماتوئید را تأیید می‌کند. کدام یک از گزینه‌های زیر استروئید ضد التهاب قوی‌تری است؟

(الف) کورتیزول
(ب) دکزامتازون
(ج) فلودروکورتیزون
(د) پردنیزون
(ه) تریامسینولون
۹. یک مرد ۵۴ ساله با توبرکولوز پیشرفته، دچار نشانه‌های نارسایی شدید و حاد آدرنال شده است. بیمار باید فوراً درمان شود کدام ترکیب دارویی منطقی است؟
(الف) آلدوسترون و فلودروکورتیزون

(ب) کورتیزول و فلودروکورتیزون
(ج) دکزامتازون و متی‌راپون
(د) فلودروکورتیزون و متی‌راپون
(ه) تریامسینولون و دکزامتازون
۱۰. یک داروی مسدودکننده گیرنده گلوکوکورتیکوئید در مقادیر بالا کدام مورد است؟
(الف) آمینوگلوکوتامید
(ب) بکلومتازون
(ج) کتوکونازول
(د) میفپرستون
(ه) اسپرونولاکتون

پاسخ‌ها

۱. گلوکوکورتیکوئیدها تولید لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها را از طریق مهار فسفولیپاز A₂ مهار می‌کنند. این نقش اصلی را در عملکرد ضدالتهاب آنها ایفا می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.
۲. یکی از اثرات متابولیک درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئیدها کاهش جرم کُلی استخوان است که می‌تواند منجر به پوکی (استئوپروز) شود. پاسخ گزینه "د" است.
۳. کتوکونازول بسیاری از انواع آنزیم‌های سیتوکروم P450 را مهار می‌کند. این دارو می‌تواند تولید بیش از حد کورتیکواستروئیدها را در افراد مبتلا به تومورهای آدرنال کاهش دهد. پاسخ گزینه "د" است.
۴. کمبود ۲۱ - هیدروکسیلاز ساخت طبیعی کورتیزول و آلدوسترون را مختل می‌کند و لذا پیش‌سازهای کورتیزول تجمع می‌یابد (شکل ۲-۳۹). سیستم هیپوتالاموس - هیپوفیز به سطح پایین کورتیزول با افزایش آزادسازی ACTH پاسخ می‌دهد. سطح بالای ACTH، به هیپرپلازی آدرنال و تولید بیش از حد آندروژن‌های آدرنال منجر می‌شود که می‌تواند در جنس مؤنث، علائم مردانه و در جنس مذکر، علائم بلوغ زودرس را ایجاد کند. گلوکوکورتیکوئیدها جهت جایگزینی مینرالوکورتیکوئیدهای حذف شده و فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی و سرکوب آزادسازی ACTH، که محرک‌های تولید بیش از حد آندروژن در غده فوق کلیه را

کورتیزون است. پاسخ گزینه "ب" است.
۱۰. می‌فیریتون، آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید و پروژسترون است. کتوکنازول و آمینوگلوکوتاماید نیز کورتیکواستروئیدها را آنتاگونیست می‌کنند اما این داروها با مهار ساخت هورمون استروئیدی عمل می‌کنند. پاسخ گزینه "د" است.

پاسخ حفظ مهارت: آنتاگونیستهای آلدوسترون و نارسایی احتقانی قلب (فصل‌های ۱۳ و ۱۵)

۱. کاهش برون‌ده قلبی به علت نارسایی قلب سبب کاهش حجم مؤثر درون عروقی و جریان خون کلیه می‌شود. کاهش فشار در آرتریول‌های کلیوی و افزایش فعالیت عصبی سمپاتیک، هر دو سبب تحریک آزادسازی رنین می‌شوند که منجر به تولید آنژیوتانسین II می‌شود. آنژیوتانسین II محرک قوی ترشح آلدوسترون است.
۲. آلدوسترون از طریق گیرنده‌های هسته‌ای واقع در سلولهای اپی‌تلیال که لوله‌های جمع‌کننده کلیه را مقروش کرده‌اند، قادر به بازجذب نمک و آب می‌باشد. احتباس نمک و آب، ارم محیطی و روی راکه به علت نارسایی احتقانی قلب است، بدتر می‌کند و بدین ترتیب قلب را ضعیف‌تر می‌سازد. علاوه بر این اثرات کلیوی، آلدوسترون در فیبروز قلبی و عروقی و احتلال عملکرد گیرنده‌های فشاری نیز دخالت دارد.
۳. آنتاگونیستهای آلدوسترون به عنوان مدرهای نگهدارنده پتاسیم نیز نامیده می‌شوند چرا که برخلاف دیگر دیورتیکها سبب دفع پتاسیم نمی‌شوند. از آنها که ترشح پتاسیم در لوله‌های کلیوی با بازجذب سدیم مرتبط است، کاهش بازجذب سدیم توسط اسپرونولاکتون و ایلرنون سبب احتباس پتاسیم و افزایش پتاسیم سرمی می‌شود.

- از بین می‌برد، تجویز می‌شوند. پاسخ گزینه "ه" است.
۵. گیرنده‌های هورمون استروئیدی فعال شده با اتصال به اجزاء پاسخ هورمونی، بیان ژن‌ها را افزایش می‌دهند. این‌ها توالی‌های کوتاهی از DNA در مجاورت ژن‌های تنظیم‌شونده توسط استروئید هستند. پاسخ گزینه "د" است.
۶. گلوکوکورتیکوئیدها توأم با سایر داروهای ضداستفراغ برای پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی که معمولاً پس از مصرف داروهای ضدسرطان روی می‌دهند، استفاده می‌گردند. پاسخ گزینه "الف" است.
۷. داروهای گلوکوکورتیکوئید برون‌زاد بر هیپوتالاموس و هیپوفیز اثر می‌گذارند تا تولید CRF و ACTH سرکوب شود. در نتیجه، تولید کورتیکواستروئیدهای درون‌زاد آدرنال سرکوب می‌شود. پس از قطع مصرف دارو، بازگشت عملکرد طبیعی هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال به کندی روی می‌دهد. دوز گلوکوکورتیکوئید را باید در عرض چند ماه به تدریج کاهش داد تا از نارسایی آدرنال پیشگیری شود. پاسخ گزینه "ه" است.
۸. از داروهای لیست شده کورتیزول کمترین و دگزامتازون بیشترین فعالیت ضدالتهابی را دارد. پاسخ گزینه "ب" است.
۹. در نارسایی حاد آدرنال، نمک و آب دفع می‌شوند که عمدتاً به دلیل کاهش تولید آلدوسترون است. دفع شدید آب و نمک ممکن است منجر به دهیدراسیون (کم‌آبی) شود. یک ترکیب دارویی منطقی باید شامل داروهایی با اثرات کامل باشد (یعنی یک گلوکوکورتیکوئید و یک مینرالوکورتیکوئید) ترکیب با این ویژگی‌ها عبارت است از کورتیزول و فلودروکورتیزون. (توجه کنید که اگرچه ممکن است فلودروکورتیزون فعالیت کافی گلوکوکورتیکوئیدی در بیمار با بیماری خفیف داشته باشد اما بیمار با نارسایی حاد و شدید آدرنال نیازمند یک گلوکوکورتیکوئید کامل مانند

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- گلوکوکورتیکواستروئیدهای طبیعی و عملکرد آنها را شرح دهید.
 - چند گلوکوکورتیکوئید صناعی را نام ببرید و تفاوت‌های آنها را با هورمون‌های طبیعی توضیح دهید.
 - اعمال مینرالوکورتیکوئیدهای طبیعی را شرح دهید و یک مینرالوکورتیکوئید صناعی را نام ببرید.
 - اندیکاسیون‌های تجویز کورتیکواستروئیدها را در بیماری‌های آدرنال و غیرآدرنال ذکر کنید.
 - سه دارو را نام ببرید که با عملکرد یا ساخت کورتیکواستروئیدها تداخل می‌کنند و مکانیسم عمل هر یک را شرح دهید.

جدول خلاصه دارویی: کورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌ها

زیرگروه	مکانیسم اثر	سوارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
آگونیست‌های گلوکوکورتیکوئید				
پردنیزون	فعال‌سازی گیرنده گلوکوکورتیکوئید	بسیاری از وضعیت‌های التهابی، پیوند اعضا، سرطان‌های خون	طول مدت فعالیت بدلیل اثر پیرنسخه‌برداری	سرکوب غده فوق کلیوی، مهار رشد، ضعف عضلاتی، پوکی استخوان، احتباس نمک، عدم تحمل گلوکز، تغییرات رفتاری
بسیاری دیگر از گلوکوکورتیکوئیدها برای استفاده خوراکی و تزریقی در دسترس هستند (جدول ۱-۳۹) کورتیزول هورمون گلوکوکورتیکوئیدی درون‌زاد اولیه است.				
آگونیست‌های مینرالوکورتیکوئیدی				
فلودروکورتیزون	آگونیست قوی گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید و فعال‌سازی متوسط گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید	نارسایی غده فوق کلیه (بیماری آدیسون)	عملکرد طولانی مدت (جدول ۱-۳۹)	احتباس آب و نمک، نارسایی احتقانی قلب، علائم و نشانه‌های ازدیاد
گلوکوکورتیکوئیدها (توضیحات بالا را ببینید)				
آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید				
میفه‌پریتون	آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید و گیرنده‌های پروژسترون	سقط پزشکی (فصل ۴۰) و خیلی به ندرت سندرم کوشینگ	تجویز خوراکی	خونریزی واژینال در زنان، درد شکم، مشکلات گوارشی، اسهال، سردرد

جدول خلاصه دارویی: کورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌ها (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئید				
اسپیرونولاکتون	آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید و	آلدوسترونیم با هر علتی، افت پتاسیم به علت مصرف دیورتیک‌ها، پس از سکته قلبی	شروع اثر تأخیری و کاهش اثر تأخیری در مدت ۲۴-۴۸ ساعت	هیپرکالمی (افزایش پتاسیم خون) زیست‌نکوماستی (اسپیرونولاکتون نه اپلرنون)؛ تداخل افزایشی با سایر نگهدارنده‌های پتاسیم
آنتاگونیست ضعیف گیرنده آندروژن				

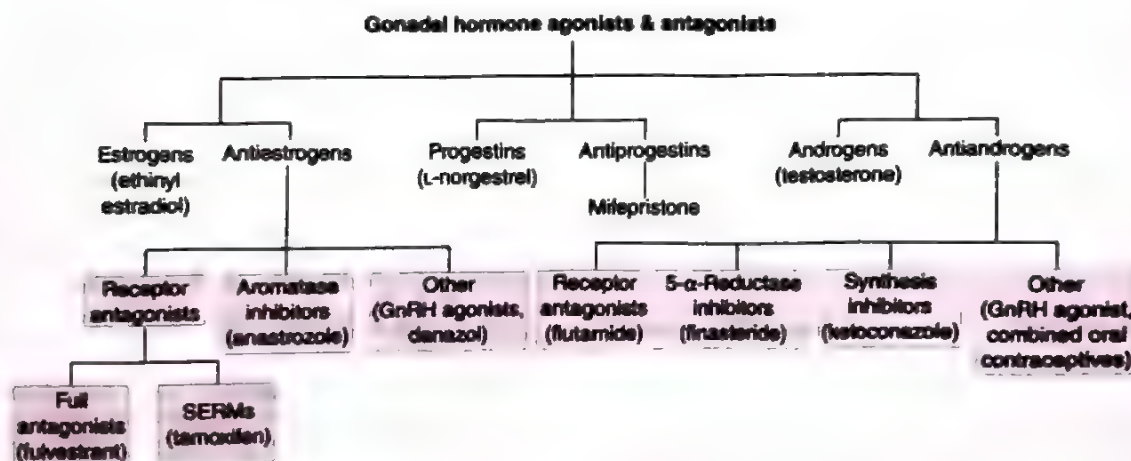
اپلرنون: مشابه اسپرونولاکتون و انتخابی‌تر برای گیرنده مینرالوکورتیکوئید

مهارکننده‌های ساخت

کتوکوناازول	مهار رشد قارچ و آنزیم‌های CYP450 پستانداران	مهار ساخت هورمون‌های استروئیدی در پستانداران و مهار ساخت ارگوسترول قارچی (فصل ۴۸)	تجویز خوراکی، موضعی	کاهش عملکرد کبدی تداخلات دارو با دارو به واسطه CYP450
دیگر مهارکننده‌های صنایع استروئید غده فوق کلیه: شامل آمینوگلو تتماید و متی رایون می باشد.				

هورمون‌های گوناوها و مهارکننده‌های آنها

هورمون‌های گوناوها عبارتند از: استروئیدهای تخمدان (استروژن‌ها و پروژستین‌ها) و بیضه (عمدتاً تستوسترون). استروژن‌ها و پروژستین‌های صناعی متعددی، به دلیل اهمیت در جلوگیری از بارداری، ساخته شده‌اند. این‌ها عبارتند از مهارکننده‌های ساخت، آنتاگونیست‌های گیرنده، و برخی داروها با تأثیر مختلط، یعنی اثرات آگونیست در بعضی بافت‌ها و اثرات آنتاگونیست در سایر بافت‌ها. به آگونیست‌های مختلط با اثرات استروژنی، تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن selective estrogen receptor modulators (SERM) گفته می‌شود. آندروژن‌های صناعی (از جمله داروهایی با فعالیت آنابولیک) برای کاربردهای بالینی در دسترس هستند. یک گروه بزرگ از داروهای دارای اثرات ضدآندروژن در درمان سرطان پروستات، هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات در مردان، و هیپراندرونیسم در زنان به کار می‌روند.



هورمون‌های تخمدان

کننده پروژسترون تبدیل می‌گردد. اگر تخمک لقاح نیابد و کاشته نشود، جسم زرد مضمحل می‌شود؛ آندومتر رحم (که با تحریک استروژن و پروژسترون تکثیر یافته) به عنوان بخشی از خونریزی قاعدگی ریزش می‌کند و این چرخه تکرار می‌شود. مکانیسم اثر استروژن و پروژسترون مشتمل است بر ورود به سلول‌ها، اتصال به گیرنده‌های سیتوزولی، و انتقال مجموعه گیرنده - هورمون به هسته که در آنجا بیان ژن‌ها را تعدیل می‌کند (شکل ۱-۳۹).

تخمدان منبع اصلی هورمون‌های جنسی در زنان در سن باروری (یعنی فاصله بلوغ تا یائسگی) است. وقتی FSH و LH از هیپوفیز براساس الگوی منظمی تولید شود، هر چرخه قاعدگی شامل حوادث زیر است: یک فولیکول در تخمدان بالغ می‌شود، مقادیر فزاینده‌ای از استروژن را تولید می‌کند، یک تخمک آزاد می‌کند، و فولیکول، به یک جسم زرد ترشح

واژه‌های کلیدی

آنزیمی که تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌کند؛ فیناسترید این آنزیم را مهار می‌کند. فیناسترید برای درمان هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات و پیشگیری از طاسی مردانه تجویز می‌شود.	5 α -ردوکتاز
آگونیست گیرنده آندروژن که برای اثرات آنابولیک تجویز می‌شود (مثلاً افزایش وزن، افزایش توده عضلانی).	استروئید آنابولیک
خونریزی واژینال (مهبلی) که در خارج از دوره عادت ماهیانه منظم رخ می‌دهد.	خونریزی مهبلی غیرمنتظره
داروهای هورمونی خوراکی برای پیشگیری از بارداری که شامل یک استروژن و یک پروژستین هستند.	داروهای ترکیبی خوراکی ضدبارداری
الگوی مردانه رشد موهای بدن (صورت، قفسه سینه، شکم) در زنان که در اثر تولید بیش از حد آندروژن می‌باشد.	هیرسو تیسم
هورمون‌درمانی جایگزین؛ جایگزین کردن استروژن برای زنانی که عملکرد تخمدان را از دست داده‌اند و در اکثر قریب به اتفاق موارد، شامل تجویز یک استروژن به همراه یک پروژستین است.	HRT
تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (مانند تاموکسیفن)	SERM

الف) استروژن‌ها

استروژن اصلی تخمدان در زنان، استرادیول است. فراهمی‌زیستی خوراکی این استروئید کم است، ولی به شکل میکرونیزه برای مصرف خوراکی در دسترس است. هم‌چنین استرادیول را می‌توان به شکل برچسب پوستی، کرم مهبلی یا تزریق داخل عضلانی به کار برد. استر طولانی‌اثر استرادیول (نظیر استرادیول سیبیونات) که در بدن به استرادیول تبدیل می‌شود، به صورت داخل عضلانی تجویز می‌شود. مخلوطی از استروژن‌های کنژوگه از منابع بیولوژیک (مانند Premarin) از راه خوراکی تجویز می‌شود (بوژه در هورمون درمانی جایگزین HRT). استروژن‌های صنعتی با فراهمی‌زیستی زیاد (مانند اتینیل استرادیول^۱، مسترانول^۲) به عنوان داروی خوراکی هورمونی ضدبارداری به کار می‌روند.

۱. اثرات — استروژن برای نمو جنسی طبیعی در زنان ضروری است. این هورمون برای رشد اعضای تناسلی (واژن، رحم، لوله‌های رحمی) در دوران کودکی و ظهور صفات ثانویه جنسی و جهش رشد در جریان بلوغ لازم است. استروژن اثرات متابولیک متعددی دارد از جمله: تعدیل سطح

پروتئین‌های سرم، کاهش جذب استخوانی، افزایش توان انعقادی خون، افزایش سطح تری‌گلیسرید پلاسما، و کاهش کلسترول LDL و افزایش HDL. هم‌چنین تجویز مداوم استروژن به ویژه توأم با پروژستین، اثر مهارری روی ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز قدامی دارد (شکل ۱-۴۰).

۲. کاربردهای بالینی — یکی از کاربردهای مهم استروژن‌ها، درمان هیپوگنادیسم اولیه در زنان جوان می‌باشد (جدول ۱-۴۰). کاربرد دیگر، هورمون درمانی جایگزین در زنان مبتلا به کمبود استروژن در اثر نارسایی پیش از موعد تخمدان، یائسگی یا خارج کردن تخمدان به کمک جراحی است؛ این درمان می‌تواند گرگرفتگی و تغییرات آتروفیک را در دستگاه ادراری - تناسلی برطرف کند. به علاوه، این درمان می‌تواند از تحلیل استخوان‌ها و ایجاد استئوپروز پیشگیری کند. استروژن‌ها جزء بسیار مهمی از داروهای خوراکی ضدبارداری هستند (مبحث بعدی را ببینید).

۳. سمیت — در دختران مبتلا به هیپوگنادیسم، دوز استروژن را باید به دقت تنظیم کرد تا اپی‌فیزهای

1- ethinyl estradiol

2- mestranol

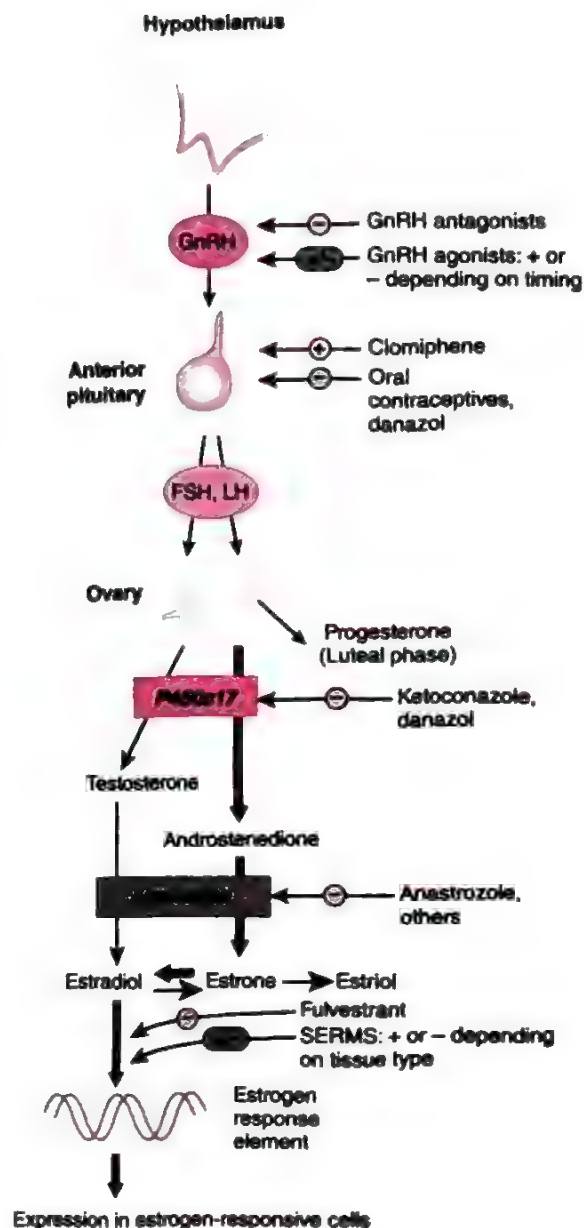
از: تهوع و تدرنس (دردخیزی) پستان و افزایش خطر سردرد میگرنی، ترومبوآمبولی‌ها (مانند ترومبوز ورید عمقی)، بیماری کیسه صفرا، هیپرتری‌گلیسریدمی و افزایش فشارخون.

دی‌اتیل استیل بسترول (DES)، یک ترکیب استروژنیک غیراستروئیدی است که منجر به ناباروری، بارداری نابجا و آدنوکارسینوم واژن در دختران زنائی که در دوران بارداری خود تحت درمان با این دارو به منظور جلوگیری از سقط خودبه‌خودی بوده‌اند، می‌شود. این اثرات تنها به DES نسبت داده می‌شود چرا که شواهدی مبنی بر اثر مشابه یا دیگر اثرات تراتوژنیک استروژن و پروژسترون موجود در قرص‌های جلوگیری از بارداری در این مورد مشاهده نشده است.

(ب) پروژسٹینا

پروژسترون، پروژستین اصلی در انسان است. پروژسترون به شکل میکرونیزه و از راه خوراکی برای هورمون درمانی جایگزین (HRT) به کار می‌رود و همچنین به شکل کرم‌های واژینال حاوی پروژسترون در دسترس است. پروژستین‌های صناعی (مانند مدروکسی پروژسترون)، فراهمی‌زیستی خوراکی بهتری دارند. ترکیبات ۱۶ - نورتستوسترون^۱ از نظر تأثیر آندروژنی، تفاوت عمده‌ای دارند. تأثیر آندروژنی داروهای قدیمی (مانند L - نورژسترل^۲ و نوراتیندرول^۳) بیش از پروژستین‌های جدید (مانند نورژستیمات^۴ و دوزوژسترل^۵) است.

۱. اثرات - پروژسترون به تغییرات ترشحات اندومتریم که جهت حفظ حاملگی لازم است، کمک می‌کند. سایر پروژستین‌ها اندومتر را ثبات می‌بخشند اما از حاملگی حمایت نمی‌کنند. پروژستین‌ها اثر بارزی بر پروتئین‌های پلازما ندارند، ولی بر متابولیسم کربوهیدرات تأثیر قابل توجهی دارند و رسوب چربی را تحریک می‌کنند. دوز بالای پروژستین‌ها، تولید گوناودتروپین را مهار و در نتیجه، عملکرد تخمدان را سرکوب می‌کند.



شکل ۱-۴۰. تنظیم ترشح و فعالیت تخمدان و محل های اثر آنتی استروژن ها. در فاز فولیکولار، تخمدان بیشتر استروژن ترشح می کند. در فاز لوتئال استروژن و پروژسترون ترشح می کند. SERM ها، تعدیل کننده های انتخابی گیرنده استروژن هستند.

استخوان‌های بلند پیش از موعد بسته نشوند و کوتاهی قد رخ ندهد. هورمون‌درمانی جایگزین با استفاده از استروژن، خطر سرطان آندومتر را افزایش می‌دهد که از این عارضه می‌توان با تجویز یک پروژستین پیشگیری کرد. مصرف استروژن در زنان یائسه، خطر سرطان پستان و سکته قلبی و مغزی را به میزان اندکی افزایش می‌دهد. عوارض وابسته به دوز عبارتند

1- nortestosterone
3- norethindrone
5- desogestrel

2- norgestrel
4- norgestimate

جدول ۱-۴۰. کاربردهای اصلی هورمون‌های گونادی و آنتاگونیست‌های آنها.

Clinical Application	Drugs
Hypogonadism in girls, women	Conjugated estrogens, ethinyl estradiol, estradiol esters
Hormone replacement therapy	Estrogen component: conjugated estrogens, estradiol, estrone, estriol Progestin component: progesterone, medroxyprogesterone acetate
Oral hormonal contraceptive	Combined: ethinyl estradiol or mestranol plus a progestin Progestin only: norethindrone or norgestrel
Parenteral contraceptive	Medroxyprogesterone as a depot IM injection Ethinyl estradiol and norelgestromin as a weekly patch Ethinyl estradiol and etonogestrel as a monthly vaginal ring L-Norgestrel as an intrauterine device (IUD) Etonogestrel as a subcutaneous implant
Postcoital contraceptive	L-Norgestrel, combined oral contraceptive
Intractable dysmenorrhea or uterine bleeding	Conjugated estrogens, ethinyl estradiol, oral contraceptive, GnRH agonist, depot injection of medroxyprogesterone acetate
Infertility	Clomiphene; hMG and hCG; GnRH analogs; progesterone; bromocriptine
Abortifacient	Mifepristone (RU 486) and misoprostol
Endometriosis	Oral contraceptive, depot injection of medroxyprogesterone acetate, GnRH agonist, danazol
Breast cancer	Tamoxifen, aromatase inhibitors (eg, anastrozole)
Osteoporosis in postmenopausal women	Conjugated estrogens, estradiol, raloxifene (see also Chapter 42)
Hypogonadism in boys, men; replacement therapy	Testosterone enanthate or cypionate, methyltestosterone, fluoxymesterone, testosterone (patch)
Anabolic protein synthesis	Oxandrolone, stanozolol
Prostate hyperplasia (benign)	Finasteride
Prostate carcinoma	GnRH agonist, GnRH receptor antagonist, androgen receptor antagonist (eg, flutamide)
Hirsutism	Combined oral contraceptive, spironolactone, flutamide, GnRH agonist

تخمک‌گذاری، پس از خاتمه درمان، همراه است.

پ) داروهای هورمونی ضدبارداری

این داروها، ترکیبی از یک استروژن و یک پروژستین، یا یک پروژستین به تنهایی هستند. این داروها به اشکال مختلف در دسترس می‌باشند، از جمله قرص‌های خوراکی، آمپول‌های طولانی‌اثر، برچسب‌های جلدی، حلقه‌های واژینال، و ابزارهای داخل رحمی (IUD) (جدول ۱-۴۰). در ایالات متحده، سه نوع داروی خوراکی ضدبارداری برای زنان در دسترس است: قرص‌های ترکیبی استروژن - پروژستین که در سراسر چرخه قاعدگی با دوز ثابت مصرف می‌شوند (فرآورده‌های تک‌مرحله‌ای)؛ فرآورده‌های ترکیبی (دو مرحله‌ای و سه مرحله‌ای و چهار مرحله‌ای) که در آنها دوز

۲. کاربردهای بالینی — پروژستین‌ها به عنوان داروهای خوراکی ضد بارداری به تنهایی یا همراه با استروژن به کار می‌روند. این هورمون‌ها همراه با استروژن در هورمون درمانی جایگزین، به منظور پیشگیری از سرطان آندومتر ناشی از استروژن تجویز می‌شوند. پروژسترون در برنامه‌های درمان نازایی برای القا و حفظ بارداری به کار می‌رود.

۳. سمیت — عوارض جانبی پروژستین‌ها اندک است. با این حال، این هورمون‌ها ممکن است فشار خون را افزایش و HDL را کاهش دهند. مصرف طولانی‌مدت مقادیر بالای پروژستین‌ها، در زنان قبل از یائسگی، با کاهش قابل برگشت در تراکم استخوان (به علت تأثیر ثانویه سرکوب تخمدان و کاهش تولید استروژن تخمدان) و تأخیر در از سرگیری

الف) ترومبوآمبولی — مهم‌ترین عوارض جانبی داروهای خوراکی ضدبارداری هورمونی، ناشی از اثربخشی استروژنی بر انعقاد خون است. خطر حوادث ترومبوآمبولی (انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی، ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریوی) در سنین بالاتر، در زنان سیگاری، در زنان دارای سابقه شخصی یا خانوادگی چنین عوارضی، و در زنان مبتلا به اختلالات ژنتیکی که بر تولید یا عملکرد فاکتورهای انعقادی اثر می‌گذارند، افزایش می‌یابد. با این حال، خطر ترومبوآمبولی ناشی از مصرف این داروها معمولاً کمتر از خطر ناشی از بارداری است.

ب) سرطان پستان — براساس شواهد، خطر سرطان پستان در خانم‌هایی که در گذشته یا حال حاضر از قرص‌های خوراکی ضد بارداری استفاده می‌کنند در طول عمر تغییر نمی‌کند، ولی ممکن است در سن پایین‌تری ایجاد شود.

پ) سایر عوارض — داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی با دوز پایین، و داروهای خوراکی ضدبارداری صرفاً پروژستینی، ممکن است خونریزی‌های غیرمنتظره‌ای ایجاد کنند (بویژه در طی چند ماه نخست درمان). سایر عوارض این داروها عبارتند از: تهوع، تندرست پستان، سردرد، افزایش رنگدانه پوست، و افسردگی. فرآورده‌های قدیمی که پروژستین‌هایی با خاصیت آندروژنی بیشتر دارند، می‌توانند اضافه وزن، آکنه و هیرسوتیسم ایجاد کنند. دوز بالای استروژن در داروهای ضدبارداری متعاقب مقابرت می‌تواند تهوع شدید ایجاد کند.

داروهای ضد استروژنی و ضد پروژستینی

الف) تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERM)^۱

این داروها آگونیست‌های استروژنی مختلط هستند که در برخی بافت‌ها، آگونیست و در سایر بافت‌ها، آگونیست نسبی یا آنتاگونیست استروژن می‌باشند.

پروژستین، استروژن، یا هر دو، در طول ماه تغییر می‌کند. (تا به چرخه طبیعی نزدیکتر باشد)؛ و فرآورده‌هایی که فقط پروژستین دارند.

داروهای ضدبارداری متعاقب مقابرت^۱ (که به عنوان جلوگیری از بارداری به طور اورژانس هم شناخته می‌شوند)، اگر در طی ۷۲ ساعت بعد از مقابرت تجویز شوند، می‌توانند از بارداری جلوگیری کنند. ترکیبات خوراکی موجود شامل پروژستین (L- نورژسترول) به تنهایی، استروژن به تنهایی، یا ترکیب استروژن و پروژستین مفید هستند. ترکیب پروژستین به تنهایی عوارض جانبی کمتری نسبت به ترکیبات حاوی استروژن دارد.

۱. مکانیسم اثر — داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی، اعمال مختلفی دارند، از جمله مهار تخمک‌گذاری (مهم‌ترین اثر) و تأثیر بر لوله‌های رحمی و آندومتر که احتمال لقاح و کاشت را کاهش می‌دهد. داروهای خوراکی صرفاً پروژستینی، در تمام موارد تخمک‌گذاری را مهار نمی‌کنند و ممکن است از طریق سایر مکانیسم‌های فوق‌الذکر مؤثر شوند. مکانیسم اثر داروهای پیشگیری از بارداری متعاقب مقابرت، به درستی شناخته نشده است. اگر این داروها قبل از اوج LH تجویز شوند، تخمک‌گذاری را مهار می‌کنند؛ به علاوه بر موکوس سرویکس، عملکرد لوله، و اپی‌تلیوم آندومتر اثر می‌گذارند.

۲. سایر کاربردهای بالینی و اثرات مفید — داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی در زنان جوان مبتلا به هیپوگوناדיسم اولیه، برای پیشگیری از کمبود استروژن تجویز می‌شوند. ترکیبی از داروهای خوراکی ضدبارداری و پروژستین‌ها برای درمان آکنه، هیرسوتیسم، درد قاعدگی و آندومتريوز به کار می‌رود. در افرادی که داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی استفاده می‌کنند، خطر کیست تخمدان، سرطان تخمدان و آندومتر، بیماری‌های خوش‌خیم پستان، بیماری التهابی لگن، بارداری نابجا، کم‌خونی فقر آهن و آرتریت روماتوئید کاهش می‌یابد.

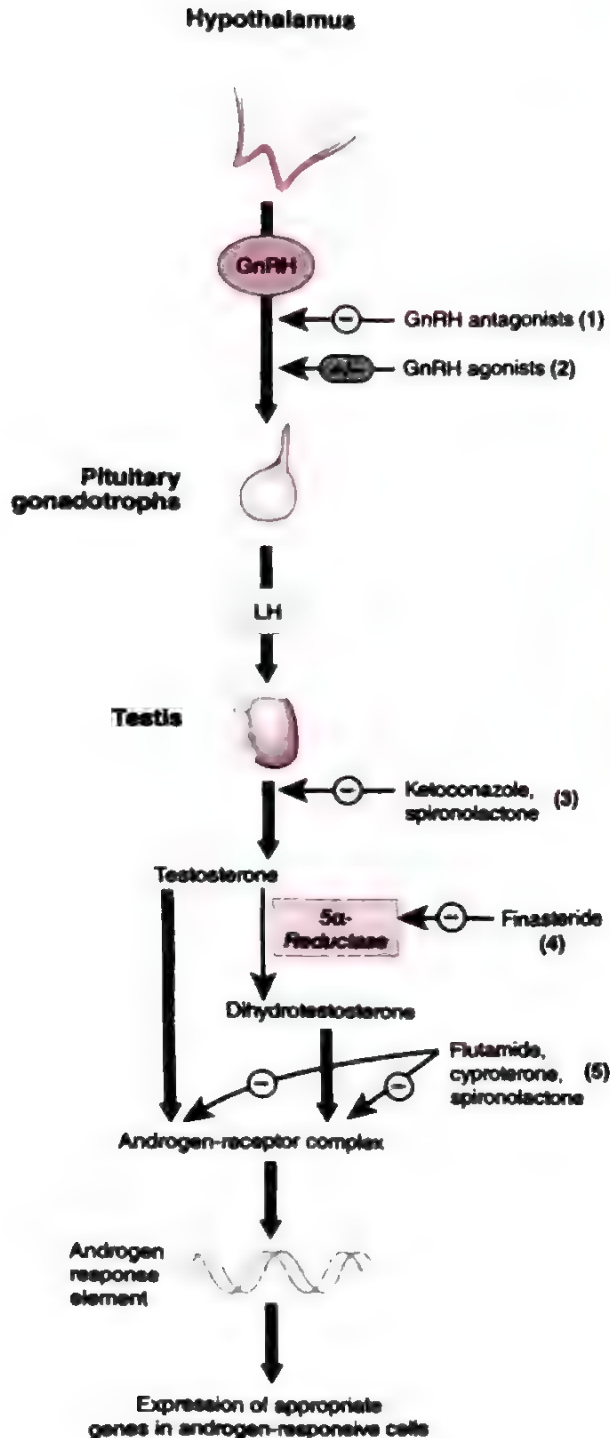
۳. عوارض — احتمال بروز عوارض وابسته به دوز، با معرفی داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی با دوز پایین، کاهش یافته است.

1- postcoital contraceptive

2- selective estrogen receptor modulator

حفظ عبارت: سیتوکروم P450 و داروهای ضدبارداری

هورمونی (فصل‌های ۴ و ۶۱ را ببیند)



شکل ۲-۴۰. کنترل ترشح آندروژن و فعالیت برخی از نواحی عمل آنتی‌آندروژن‌ها: (۱) مهار رقابتی گیرنده GnRH (فصل ۳۷): (۲) تحریک (+) یا مهار (-) توسط آگونیست‌های GnRH: (۳) مهار ساخت تستوسترون: (۴) مهار تولید هیدروتستوسترون توسط فیناستراید: (۵) مهار اتصال آندروژن به گیرنده خود توسط فلوتامید و سایر داروها.

1- tamoxifen 2- toremifene 3- raloxifen

داروهای هورمونی ضدبارداری معمولاً حاوی دوز پایین استروژن و پروژستین برای پیشگیری از بارداری هستند. مرز بارکی بین غلظت سرمی مؤثر و غیرمؤثر استروئیدها وجود دارد که در نتیجه، احتمال بارداری ناخواسته و خونریزی غیرمنتظره در پی تحولات دارو-دارو زیاد است. اکثر داروهای ضدبارداری استروئیدی، در کبد توسط ایزوزیم‌های سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند.

۱. چند دارو می‌شناسید که می‌توانند با افزایش متابولیسم، کارایی داروهای ضدبارداری را کاهش دهند؟
۲. اگر پزشک تصمیم بگیرد که یکی از داروها را به فردی که داروی خوراکی ضدبارداری ترکیبی مصرف می‌کند، تغییر نماید، چه اقدامی برای پیشگیری از بارداری لازم است؟
به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

۱. تاموکسیفن^۱ — تاموکسیفن یک SERM است که در درمان سرطان‌های پستان پاسخ‌دهنده به هورمون تجویز می‌شود و در این بافت به عنوان یک آنتاگونیست، از فعال شدن گیرنده توسط استروژن‌های درون‌زاد پیشگیری می‌کند (شکل ۲-۴۰). در زنانی که در معرض خطر بسیار زیاد سرطان پستان قرار دارند، تجویز پیشگیرانه تاموکسیفن می‌تواند احتمال این بدخیمی را کاهش دهد. تاموکسیفن به عنوان یک آگونیست بر گیرنده‌های آندومتر عمل می‌کند و باعث هیپرپلازی و افزایش خطر سرطان آندومتر می‌شود. به علاوه، این دارو موجب گرگرفتگی (اثر آنتاگونیستی) و افزایش خطر ترومبوز وریدی (اثر آگونیستی) می‌شود. تأثیر آگونیست تاموکسیفن بر استخوان بیش از تأثیر آنتاگونیست است و لذا در زنانی که از این دارو برای سرطان پستان استفاده می‌کنند، از استئوپروز پیشگیری می‌کند. تورمیفن^۲ از نظر ساختمان، اثرات، اندیکاسیون‌ها و سمیت، مشابه تاموکسیفن است.

۲. رالوکسیفن^۳ — این دارو برای پیشگیری و درمان استئوپروز در زنان یائسه به کار می‌رود. رالوکسیفن اثر آگونیست نسبی بر استخوان دارد. رالوکسیفن (همانند تاموکسیفن) اثر آنتاگونیست بر بافت پستان دارد و احتمال

ت) آنتاگونیست‌ها و آنالوگهای هورمون آزادکننده گونادوتروپین

همان طور که در فصل ۳۷ توضیح داده شد، تجویز مکرر آگونیستهای هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) (از جمله لوپرولید) ترشح گونادوتروپین را سرکوب می‌کند و بدین ترتیب تولید تخمدانی استروژن‌ها و پروژستین را مهار می‌کند. آگونیستهای GnRH با سایر ترکیبات در کنترل تحریک بیش از حد تخمدان (فصل ۳۷) مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ترکیبات در درمان بلوغ زودرس کودکان و درمان کوتاه‌مدت (کمتر از ۶ ماه) اندومتريوز و فیبروئید رحمی در زنان مورد استفاده واقع می‌شوند. درمان بیش از ۶ ماه در زنان یائسه سبب کاهش تراکم استخوان می‌شود. آنتاگونیستهای گیرنده GnRH از جمله گانی‌رلیکس و سترورلیکس جهت کنترل تحریک بیش از حد تخمدان مصرف می‌شوند (فصل ۳۷).

ث) آنتی‌پروژستین‌ها

می‌فپریستون (RU486) یک آنتاگونیست استروئیدی فعال خوراکی پروژسترون و گلوکوکورتیکوئیدهاست (فصل ۳۹). کاربرد اصلی به عنوان سقط‌آور در مراحل اولیه بارداری است (تا ۴۹ روز پس از آخرین قاعدگی). ترکیب می‌فپریستون و آنالوگ پروستاگلاندین E می‌زوپروستول (فصل‌های ۱۸ و ۵۹) در ۹۵٪ مواردی که اوایل حاملگی باشند سبب سقط کامل می‌شود. شایع‌ترین عارضه جانبی آن عدم ایجاد سقط کامل است. عوارض جانبی که غالباً به علت می‌زوپروستول هستند، عبارتند از: تهوع، استفراغ و اسهال به همراه کرامپهای واژن و خونریزی به علت دفع محصولات بارداری. به ندرت بیمارانی که جهت سقط طبی از می‌فپریستون و می‌زوپروستول استفاده می‌کنند به علت عفونت‌های غیرعادی (نظیر کلسترییدیوم سوریدی^۷) دچار عفونت شدید، سپسیس و حتی مرگ می‌شوند.

سرطان پستان را در زنان در معرض خطر بسیار زیاد، کاهش می‌دهد. این دارو برخلاف تاموکسیفن اثر استروژنی بر بافت آندومتر ندارد. عوارض جانبی آن عبارتند از: گرگرفتگی (اثر آنتاگونیست) و افزایش خطر ترومبوز وریدی (اثر آگونیست).

بازدوکسیفن (Bazedoxifen) یک SERM جدیدتر است و برای درمان علائم یائسگی و پروفیلاکسی استئوپروز بعد از یائسگی در ترکیب با استروژنهای کژوگه تأیید شده است.

۳. کلومیفن^۱ — این دارو یک ترکیب غیراستروئیدی است که تأثیر انتخابی بر بافت دارد. در زنان دچار اشکال در تخمک‌گذاری که مایل به بارداری هستند، کلومیفن برای القای تخمک‌گذاری تجویز می‌شود. این دارو با مهار انتخابی گیرنده‌های استروژن در هیپوفیز، پس‌نورد منفی را کاهش و ترشح FSH و LH را افزایش می‌دهد. این افزایش گنادوتروپین‌ها، تخمک‌گذاری را تحریک می‌کند.

ب) آنتاگونیست‌های خالص گیرنده استروژن فولوستران^۲ آنتاگونیست خالص گیرنده استروژن (در همه بافتها) است. این دارو در درمان زنان مبتلا به سرطان پستان که به تاموکسیفن مقاوم‌اند، به کار می‌رود.

پ) مهارکننده‌های ساخت

۱. مهارکننده‌های آروماتاز — آناستروزول^۳ و ترکیبات مشابه (مانند لتروزول^۴)، مهارکننده‌های رقابتی غیراستروئیدی آروماتاز هستند (آنزیم آروماتاز برای ساخت استروژن ضروری می‌باشد). اگزِمستان^۵ مهارکننده برگشت‌ناپذیر آروماتاز است. این داروها برای درمان سرطان پستان تجویز می‌شوند.

۲. دانازول^۶ — دانازول آنزیمهای P450 دخیل در ساخت استروئید گنادها را مهار نموده و آگونیست نسبی و ضعیف پروژستین، آندروژن و گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید محسوب می‌شود. این دارو گاهی در درمان اندومتريوز و فیبروز کیستیک پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد.

1- clomiphene

2- fulvestrant

3- anastrozole

4- letrozole

5- exemestane

6- danazol

7- clostridium sordelli

آندروژن‌ها

تستوسترون و آندروژن‌های مشابه، در بیضه، آدرنال و به میزان کم، در تخمدان تولید می‌شوند. تستوسترون از پروژسترون و دهیدرواپی‌آندروسترون (DHEA) ساخته می‌شود. در پلازما، بخشی از تستوسترون به یک پروتئین ناقل به نام گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG) متصل است. این هورمون در اعضاء مختلف بدن (از جمله پروستات) به **دی‌هیدروتستوسترون (DHT)** تبدیل می‌شود که هورمون فعال در آن بافت‌ها است. اگر تستوسترون از راه خوراکی تجویز شود، به دلیل متابولیسم کبدی سریع، تأثیر چندانی ندارد. این هورمون را می‌توان از راه تزریقی به شکل استرهای طولانی‌اثر یا برچسب پوستی تجویز کرد یا انواع خوراکی آن را استفاده نمود (جدول ۴۰-۱).

آندروژن‌های متعددی در تلاش برای افزایش تأثیر آنابولیک، بدون افزایش اثر آندروژنی، ساخته شده‌اند (به اثرات دارو در مبحث بعدی، رجوع کنید). **اگساندرولون^۱** و **استانوزولول^۲** نمونه‌هایی از این داروها هستند که در تست‌های آزمایشگاهی، نسبت اثر آنابولیک به آندروژنی افزایش داشته است. با این حال، تمام این داروهای موسوم به **استروئیدهای آنابولیک**، اثرات کامل آندروژنی را در انسان ایجاد می‌کنند.

الف) مکانیسم اثر

آندروژن‌ها، همانند سایر هورمون‌های استروئیدی، پس از ورود به سلول، به گیرنده‌های سیتوزولی متصل می‌شوند. مجموعه هورمون - گیرنده به هسته وارد می‌شود و بیان برخی ژن‌ها را تعدیل می‌کند.

ب) اثرات

تستوسترون برای نمو طبیعی جنین و شیرخوار مذکر و تغییرات مهم در فرد مذکر در هنگام بلوغ (رشد آلت، حنجره و اسکلت؛ رویش موی صورت، عانه و زیربغل؛ تیرگی پوست؛ رشد توده عضلانی) ضروری است. پس از بلوغ، تستوسترون جهت حفظ صفات ثانویه جنسی، میل جنسی و قابلیت باروری در جنس مذکر عمل می‌کند و با تأثیر بر سلول‌های

مو، طاسی مردانه را ایجاد می‌کند.

هورمون‌های آندروژنی - علاوه بر ایجاد و حفظ صفات جنسی مردانه - یک اثر آنابولیک دارند که به افزایش اندازه و قدرت عضلات و افزایش تولید گویچه‌های سرخ کمک می‌کند. دفع نیتروژن اوره کاهش می‌یابد و تعادل نیتروژن مثبت‌تر می‌شود. هم‌چنین تستوسترون به حفظ دانسیته (چگالی) طبیعی استخوان کمک می‌کند.

پ) کاربردهای بالینی

کاربرد اصلی آندروژن‌ها، به عنوان درمان جایگزین در افراد مبتلا به هیپوگوناדיسم است (جدول ۴۰-۱). به علاوه، این داروها برای افزایش تولید گویچه‌های سرخ در برخی کم‌خونی‌ها و کمک به افزایش وزن در افراد مبتلا به سندرم‌های تحلیل‌برنده (مانند ایدز) تجویز می‌شوند. ورزشکاران (به شکل غیرقانونی) از اثرات آنابولیک این داروها برای افزایش حجم و قدرت عضلات و احتمالاً تقویت کارایی ورزشی استفاده می‌کنند.

ت) عوارض

مصرف آندروژن توسط زنان باعث ایجاد صفات مردانه (هیرسوتیسم، بزرگی کلیتورس، کلفت‌شدن صدا) و بی‌نظمی در قاعدگی می‌شود. در زنان باردار آندروژن برون‌زاد باعث ایجاد صفات مردانه در دستگاه تناسلی جنین دختر می‌شود. در مقابل، دوز بالای این داروها در مردان، با مهار پس‌نورد هیپوفیز و تبدیل آندروژن‌های برون‌زاد به استروئیدها می‌تواند صفات زنانه (بزرگی پستان‌ها، آتروفی بیضه‌ها، نازایی) ایجاد کند. در هر دو جنس، مقادیر بالای استروئیدهای آنابولیک می‌تواند باعث زردی کلاستاتیک، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی و احتمالاً کارسینوم سلول‌های کبدی (HCC) شود.

داروی ضد آندروژن

کاهش اثرات آندروژن‌ها، یک روش مهم برای درمان بیماری خوش‌خیم و بدخیم پروستات، بلوغ زودرس، ریزش مو و هیرسوتیسم است. داروها می‌توانند در مناطق مختلف بر

GnRH (نظیر آبارلیکس و دیگاریلیکس) جهت درمان سرطان پیشرفته پروستات تأیید شده‌اند.

مسیر آندروژن اثر گذارند (شکل ۲-۴۰).

الف) مهارکننده‌های گیرنده

فلوتامید و داروهای وابسته، ترکیبات غیراستروئیدی هستند که به عنوان آنتاگونیست‌های رقابتی بر گیرنده‌های آندروژن اثر می‌کنند. این داروها برای کاهش اثر هورمون‌های آندروژن در کارسینوم پروستات به کار می‌روند. **اسپیرونولاکتون** که عمدتاً به عنوان یک دیورتیک نگهدارنده پتاسیم به کار می‌رود (فصل ۱۵)، گیرنده‌های آندروژن را مهار می‌کند و گاه در درمان هیرسوتیسم در زنان تجویز می‌شود.

ت) داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی

اگر هیرسوتیسم زنان ناشی از تولید بیش از حد استروئیدهای آندروژنی باشد، تجویز این داروها می‌تواند اثر آنتی‌آندروژنی اعمال کند. استروژن موجود در این داروها، تولید SHBG را در کبد افزایش می‌دهد که به نوبه خود، غلظت آندروژن آزاد را در خون کاهش می‌دهد. آندروژن آزاد باعث رویش مو با طرح مردانه (مشخصه هیرسوتیسم) می‌شود.

ب) مهارکننده‌های 5α -ردوکتاز

آنزیم 5α - ردوکتاز تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌کند؛ برخی بافت‌ها (بویژه سلول‌های پروستات و فولیکول‌های مو) برای تحریک آندروژنی، به DHT وابسته‌اند (نه تستوسترون). **فیناسترید** این آنزیم را مهار می‌کند؛ این دارو برای درمان هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات، و با دوز کمتر، برای پیشگیری از ریزش مو در مردان به کار می‌رود. چون این دارو عملکرد تستوسترون را مختل نمی‌کند، احتمال بروز اختلال نعوظ، نازایی و کاهش میل جنسی، نسبت به سایر آنتی‌آندروژن‌ها کمتر است. **دوتاسترید**^۱، یک مهارکننده جدید 5α - ردوکتاز است که نسبت به فیناسترید، نیمه عمر طولانی‌تری دارد.

ث) مهارکننده‌های ساخت استروئید

کتوکونازول (یک داروی ضدقارچ) (فصل ۴۸) ساخت استروئید را در غدد آدرنال و گونادها مهار می‌کند. این دارو ساخت استروئید آدرنال را در افراد مبتلا به تومورهای متاستاتیک پروستات پاسخ‌دهنده به استروئید، سرکوب می‌کند.

پ) آنتاگونیست‌ها و آنالوگ‌های GnRH

کاهش گونادوتروپین‌ها (بویژه LH)، تولید تستوسترون را کاهش می‌دهد. برای این کار می‌توان از فرآورده‌های طولانی‌اثر **لوپرولید** یا آگونیست‌های GnRH استفاده کرد (فصل ۳۷). این داروها در کارسینوم پروستات تجویز می‌شوند. در طی هفته نخست درمان، یک آنتاگونیست گیرنده آندروژن (مانند فلوتامید) افزوده می‌شود تا از تکثیر شدید تومور پیشگیری کند، تأثیر آگونیستی در چند روز نخست در اثر تجویز آگونیست GnRH می‌تواند ساخت تستوسترون را به شدت افزایش دهد که افزودن یک آنتاگونیست، از آن پیشگیری می‌کند. در عرض چند هفته، سطح تستوسترون به کمتر از مقادیر طبیعی می‌رسد. همان‌طور که در فصل ۳۷ بحث شد، آنتاگونیست‌های گیرنده

سوالات

۱. یک فرد جوان به دنبال پیشگیری پس از مقاربت است. کدام دارو می‌تواند برای این منظور مفید باشد؟

الف) کلومیفن

ب) اتینیل استرادیول

ج) DES

د) میفه پرستون

ه) نورژسترل

۲. یک خانم ۲۳ ساله یک روش پیشگیری با قرص‌های ترکیبی خوراکی را می‌خواهد کدام یک از عوامل بیمار منجر به این می‌شود که مسئول سلامت یک شکل جایگزینی را برای پیشگیری به وی توصیه نماید؟

الف) شواهدی از هیرسوتیسم وجود دارد.

ب) سابقه رفاکس معده به مری وجود دارد و در حال حاضر امپرازول مصرف می‌کند.

ج) سابقه بیماری التهابی لگن وجود دارد.

د) سابقه سردرد میگرنی وجود دارد که به خوبی به

سوماتریتان جواب داده است.

ه) این زن قصد دارد که تا ۱ سال از بارداری جلوگیری کند و سپس باردار شود.

۳. مصرف دوز بالای استروئیدهای آنابولیک در مردان، کدام خطر را به همراه دارد؟

الف) کم‌خونی

ب) زردی کلستاتیک و افزایش سطح آسپاراتات ترانس آمیناز در خون

ج) هیرسوتیسم

د) هیپرپرولاکتینمی

ه) بزرگی بیضه

۴. یک زن ۵۰ ساله با ماموگرام مثبت مبتلا به سرطان پستان، تحت عمل جراحی لومپکتومی قرار گرفته است و یک کارسینوم کوچک خارج شده است. بررسی بیوشیمیایی سرطان نشان می‌دهد که سلول‌های بدخیم، گیرنده‌های استروژن و پروژسترون دارند. بعد از این اقدام تجویز کدام دارو می‌تواند مفید باشد؟

الف) دانازول

ب) فلوتامید

ج) لوپرولاید

د) میفپرستون

ه) تاموکسیفن

۵. یک مرد ۶۰ ساله با یک توده پروستات و افزایش PSA (آنتی‌ژن اختصاصی پروستات) مراجعه کرده است. در MRI، چندین عقده لنفاوی بزرگ در بخش تحتانی شکم، و در رادیوگرافی، دو ضایعه شفاف در برابر اشعه در لگن استخوانی ملاحظه می‌شود. تجویز کدام یک از داروهای زیر در این بیمار مفید است؟

الف) آناستروزول ب) دسوزسترون

ج) لوپرولاید

د) متیل تستوسترون

ه) اگساندرولون

۶. یک زن جوان از درد شدید شکم در هنگام قاعدگی شکایت دارد. ارزیابی دقیق، وجود رسوبات آندومتری را در صفاق لگنی نشان می‌دهد. مناسب‌ترین دارو در این بیمار کدام است؟

الف) فلوتامید خوراکی

ب) مدروکسی پروژسترون استات داخل عضلانی

ج) نورژسترل کاشتنی بصورت IUD

د) اگساندرولون داخل عضلانی

ه) رالوکسیفن خوراکی

۷. دی‌اتیل‌استیل‌بسترول را هرگز نباید در زنان باردار تجویز کرد، زیرا ایجاد می‌کند.

الف) ترومبوز ورید عمقی

ب) اعضای تناسلی خارجی زنانه در نوزادان مذکر

ج) نازایی و سرطان واژن در نوزادان مؤنث

د) سقط

ه) مردانه‌سازی اعضای تناسلی خارجی در نوزادان مؤنث

۸. ویژگی منحصر به فرد داروهای SERM کدام است؟

الف) در برخی یافت‌ها به عنوان آگونیست و در سایر یافت‌ها به عنوان آنتاگونیست عمل می‌کنند.

ب) یک گیرنده اختصاصی را در غشاء سلولی فعال می‌کنند.

ج) فعالیت آگونیستی استروژنی و پروژستینی دارند.

د) آنزیم آروماتاز را مهار می‌کنند که برای ساخت استروژن ضروری است.

ه) بدون اتصال به گیرنده‌های استروژن، اثرات استروژنی ایجاد می‌کنند.

۹. فیناسترید در پیشگیری از طاسی مردانه مؤثر است، زیرا:

الف) آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های آندروژن است.

ب) آزادسازی گونادوتروپین‌ها را کاهش می‌دهد.

ج) غلظت سرمی SHBG را افزایش می‌دهد.

د) ساخت تستوسترون را مهار می‌کند.

ه) تولید دی‌هیدروتستوسترون را کاهش می‌دهد.

۱۰. یک زن یائسه ۵۲ ساله به کاهش تراکم استخوان دچار شده است. برای درمان او می‌توان از رالوکسیفن یا ترکیبی

از استروژن‌های کنژوگه و مدروکسی پروژسترون استات استفاده کرد. پزشک به دلیل وجود کدام یک از موارد زیر، رالوکسیفن را ترجیح می‌دهد؟

الف) سابقه هیستریکتومی

ب) واژینیت عودکننده

ج) آرتريت روماتوئید

د) سابقه خانوادگی سرطان پستان

ه) گرگرفتگی‌های آزاردهنده

پاسخ‌ها

۱. میفه‌پرستون یک آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید و پروژسترون است. اثر لوتئولیتیک (luteolytic) دارد و به عنوان پیشگیری‌کننده پس از مقاربت مؤثر است. زمانی که با یک پروستاگلاندین ترکیب می‌شود یک سقط آور مؤثر نیز هست. پاسخ گزینه 'ج' است.

۲. داروهای ضدبارداری حاوی استروژن، خطر سردردهای میگرنی را افزایش می‌دهند. پاسخ گزینه 'د' است.

۳. در مردان، دوز بالای استروئیدهای آنابولیک، با اختلالات کبدی (از جمله کلاستاز و افزایش غلظت سرمی ترانس آمینازها) همراه است. پاسخ گزینه 'ب' است.

۴. تاموکسیفن در درمان سرطان پستان مفید است؛ این دارو احتمال عود سرطان را کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه 'ه' است.

۵. لوپروئید یک آگونیست GnRH است که در درمان مردان مبتلا به سرطان پروستات به کار می‌رود. استفاده مداوم باعث کاهش تولید تستوسترون می‌شود. در ابتدا، اثر آگونیستی، تستوسترون را زیاد می‌کند و سبب شعله‌ور شدن تومور می‌شود. برای پیشگیری از این واقعه، یک آنتاگونیست رقابتی گیرنده آندروژن تا تکمیل کاهش تولید تستوسترون، اضافه می‌گردد. پاسخ گزینه 'ج' است.

۶. در آندومتريوز، سرکوب عملکرد تخمدان و تولید استروئیدهای گونادی مفید است. تزریق داخل عضلانی دوز نسبتاً بالای مدروکسی پروژسترون استات، با مهار تولید گونادوتروپین‌های هیپوفیز، تخمدان‌ها را به مدت ۳ ماه سرکوب می‌کند. پاسخ گزینه 'ب' است.

۷. دی‌اتیل‌استیل‌بسترول (DES) یک آگونیست استروژنی غیراستروئیدی است. چند دهه قبل، تجویز این دارو در زنان باردار، آسیب‌های جنینی را ایجاد کرد که در نتیجه آن، نوزادان مؤنث به نازایی و نوع نادری از سرطان واژن دچار شدند. بنابراین تجویز این دارو در دوران بارداری ممنوع است. به نظر نمی‌رسد که سایر داروهای استروژنی چنین تأثیری داشته باشند. هرچند استروژن‌ها خطر ترومبوز ورید عمقی را افزایش می‌دهند، اما این دلیل عدم تجویز DES نیست. پاسخ گزینه 'ج' است.

۸. داروهای SERM (نظیر تاموکسیفن و رالوکسیفن) در برخی بافت‌ها اثرات استروژنی و در سایر بافت‌ها اثرات

ضداستروژنی دارند. پاسخ گزینه 'الف' است.

۹. فیناسترید یک مهارکننده 5α - ردوکتاز است که این آنزیم تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌کند. دی‌هیدروتستوسترون آندروژن اصلی در فولیکول‌های موی حساس به آندروژن است. پاسخ گزینه 'ه' است.

۱۰. استروژن‌های کنزوگه و رالوکسیفن، هر دو به افزایش تراکم استخوان و پیشگیری از استئوپروز کمک می‌کنند. دو مزیت رالوکسیفن بر آگونیست‌های خالص گیرنده‌های استروژن عبارتند از: اثر آنتاگونیست در بافت پستان و فقدان یک اثر آگونیست در آندومتر. اگر رحم بیمار به کمک جراحی برداشته شده، تفاوت از نظر اثر بر آندومتر مطرح نیست. در افراد دارای سابقه خانوادگی سرطان پستان، رالوکسیفن بر آگونیست خالص استروژن ترجیح داده می‌شود، زیرا خطر این سرطان را افزایش نمی‌دهد و حتی ممکن است این خطر را کاهش دهد. پاسخ گزینه 'د' است.

حفظ مهارت: سیتوکروم P450 و داروهای ضدبارداری هورمونی (فصل‌های ۴ و ۶ را ببینید)

۱. استروئیدهای گونادی و مشتقات آنها عمدتاً توسط آنزیم‌های CYP3A4 (خانواده‌ای از آنزیم‌های سیتوکروم P450) متابولیزه می‌شوند. القاکننده‌های CYP3A4 عبارتند از: باربیتراتها، کاربامازپین، کورتیکواستروئیدها، گریزوفلووین، تلفینایور، فنیتوئین، پوکلیتازون، ریفاکسیم و ریفاپتین. کاهش اثر داروهای ضدبارداری توسط کاربامازپین و فنیتوئین، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا این داروها می‌توانند تاهناری جنینی ایجاد کنند. گیاه دارویی سنت جان که یک قه‌آورده گیاهی غیررسمی است، می‌تواند CYP3A4 را القا کند و کارایی داروهای هوراکي ضدبارداری را کاهش دهد.

۲. برای پیشگیری از بارداری تلفواسته می‌توان از داروهای ضدبارداری با دوز بالاتر استروژن بهره گرفت (مثلاً قرص حاوی ۵۰mcg اتینیل استرادیول). در عوض (یا علاوه بر این) می‌توان از سایر روش‌های جلوگیری از بارداری (مانند کانوم یا IUD) استفاده کرد.

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- تغییرات هورمونی را که در جریان چرخه قاعدگی روی می‌دهد، شرح دهید.
 - سه استروژن و چهار پروژستین را نام ببرید. اثرات، کاربردهای بالینی و عوارض آنها را توضیح دهید.
 - فواید و معایب داروهای خوراکی ضدبارداری را ذکر کنید.
 - فواید و معایب تجویز استروژن بعد از یائسگی را ذکر کنید.
 - کاربرد هورمون‌های جنسی و آنتاگونیست‌های آنها را در درمان سرطان در زنان و مردان شرح دهید.
 - عوارض جانبی استروئیدهای آنابولیک را در بدنسازی نام ببرید.
 - دو داروی SERM و ویژگی‌های منحصر به فرد آنها را ذکر کنید.

جدول خلاصه دارویی: هورمون‌های جنسی و مهارکننده‌های آنها

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، تداخلات دارویی
استروژن‌ها				
اتینیل استرادیول	فعالیت گیرنده‌های استروژن منجر به تغییرات در میزان نسخه‌برداری زن‌های تنظیم شونده با استروژن می‌شود.	جدول ۱-۴۰	تجویز خوراکی، تزریقی یا خلال جلدی؛ متابولیسم توسط سیستم سیتوکروم P450؛ چرخه روده‌ای - کبدی رخ می‌دهد.	عوارض متوسط: خونریزی غیرطبیعی رحم، تهوع، تندرنس پستان‌ها، عوارض جدی: ترومبوآمبولیسم، بیماری کبدی صفرا، افزایش تری‌گلیسرید خون، سردرد میگرنی، افزایش فشارخون، افسردگی. در زنان یائسه: سرطان پستان، هیپرپلازی اندومتر، (استروژن محافظت نشده) ترکیب با القاکننده‌های سیتوکروم P450 منجر به کاهش اثر قرص‌های ضد بارداری و خونریزی رحمی غیرطبیعی می‌شود.

مسترانول: یک پیش‌دارو که به اتینیل استرادیول تبدیل می‌شود، در ترکیب برخی قرص‌های ضد بارداری موجود است.

استرهای استروژن (مانند استرادیول سیپونات): استروژن‌های طولانی‌اثر به صورت داخل عضلانی و برای هیپوگوناדיسم در زنان جوان به کار می‌رود.

جدول خلاصه دارویی: هورمون‌های جنسی و مهارکننده‌های آنها (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، تداخلات دارویی
پروژستین‌ها				
نورژسترل	فعال‌سازی گیرنده‌های پروژسترون منجر به تغییرات در میزان نسخه‌برداری ژن‌های تنظیم‌شونده با پروژسترون می‌شود.	جدول ۱-۴۰	تجویز خوراکی، تزریقی، خلال جلدی، متابولیسم توسط سیستم سیتوکروم P450، چرخه روده‌ای - کبدی رخ می‌دهد.	افزایش وزن، کاهش برگشت پذیر تراکم معدنی استخوان (مقادیر بالا)
<p>مشتقات پروژسترون: مدرکسی پروژسترون استات، مؤسترون استات</p> <p>مشتقات قدیمی ۱۹ - نورتسترون: نوراتیندرول، اتینودیول</p> <p>مشتقات جدید ۱۹ - نورتسترون: دوزسترل، نورلسترول، نورلسترول، نورلسترول، اتونوسترل</p> <p>مشتق اسپرونولاکتون: دروسپرون</p>				
ضد استروژن‌ها				
SERMs				
تاموکسیفن	آنتاگونیست استروژنی که در بافت پستان و سیستم عصبی مرکزی فعالیت می‌کند؛ تأثیرات آگونیستی استروژن در کبد و استخوان	پیشگیری و درمان کمکی در سرطان پستان پاسخ‌دهنده به هورمون	تجویز خوراکی	گرگرفتگی، ترومبوآمبولی، هیپرلازی اندومتر
<p>توره‌میفن: مشابه تاموکسیفن</p> <p>رالوکسیفن: تأیید شده برای پوکی استخوان و پیشگیری از سرطان پستان در بیماران انتخاب شده، تأثیرات آنتاگونیست در پستان، سیستم عصبی مرکزی و اندومتر و آگونیست در کبد</p> <p>Bazedoxifen: برای درمان علائم یائسگی و پروفیلاکسی استنوپروز در ترکیب با استروژن کنژوگه تأیید شده است.</p> <p>کلومیفن: کاربرد در القای تخمک‌گذاری؛ اثر آنتاگونیست در هیپوفیز و افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها</p>				
آنتاگونیست گیرنده				
فولوستران	آنتاگونیست گیرنده استروژن در همه بافت‌ها	درمان کمکی سرطان پستان پاسخ‌دهنده به هورمون که مقاوم به خط اول درمان ضد استروژن می‌باشد	تجویز درون عضلانی	گرگرفتگی، سردرد، واکنش‌های محل تزریق

جدول خلاصه دارویی: هورمون‌های جنسی و مهارکننده‌های آنها (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض، تداخلات دارویی
مهارکننده‌های آروماتاز				
آناستروزول	با مهار آنزیم آروماتاز ساخت استروژن را کاهش می‌دهد.	درمان کمکی در سرطان پستان پاسخ دهنده به هورمون	تجویز خوراکی	گر گرفتگی، اختلالات اسکلتی - عضلانی، کاهش تراکم معدنی استخوان؛ علایم مفصلی (آرتروز، درد مفصلی، آتریت، اسپوندیلوز گردنی، استئوآتریت و فتق دیسک بین مهره‌ای)
لتروزول: مشابه آناستروزول				
اگزامستان: مهارکننده غیر قابل برگشت آروماتاز				
آگونیست GnRH				
لوپرولید	فصل ۳۷ را ببینید.			
آنتاگونیست گیرنده GnRH				
گانیرلیکس، ستروریلیکس	فصل ۳۷ را ببینید.			
سایرین				
داناژول	مهارکننده ضعیف سیتوکروم P450 و آگونیست نسبی گیرنده پروژسترون و آندروژن	اندومتريوز، بیماری فیروکیستیک پستان	تجویز خوراکی، تداخل دارویی به علت مهار سیتوکروم P450	آکنه، هیپرسوتیسم، افزایش وزن، اختلال قاعدگی، اختلال عملکرد کبدی
ضد پروژستین				
میفه‌پریتون	آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید و پروژستین	در ترکیب با پروستاگلاندین (مثل میزوپروستول) برای سقط دارویی	تجویز خوراکی	ناراحتی گوارشی (اغلب به علت همراهی با میزوپروستول)، خونریزی واژینال، عفونت‌های غیر معمول

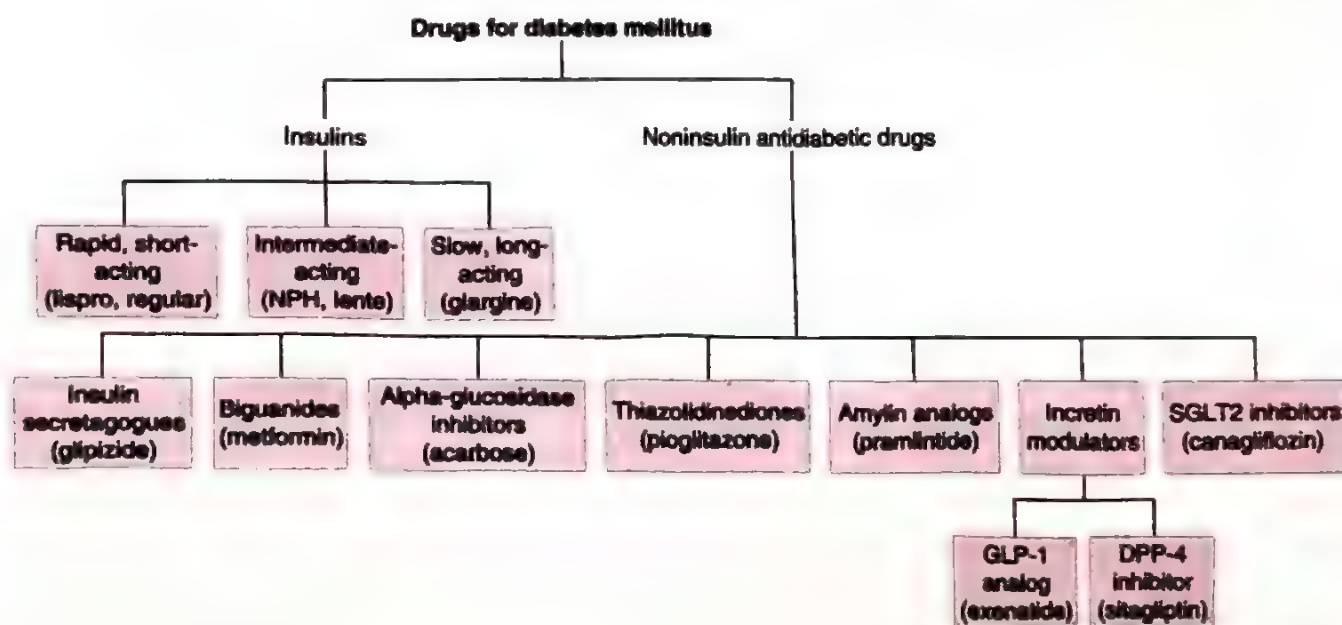
جدول خلاصه دارویی: هورمون‌های جنسی و مهارکننده‌های آنها (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	داروهای کمتیک	عوارض، تداخلات دارویی
آندروژن‌ها				
تستسترون	آگونیست گیرنده آندروژن	هیپوگنادیسم در مردان؛ افزایش وزن در بیماران مبتلا به سندرم‌های تحلیل برنده	خلال جلدی، داخل دهانی، ایمپلنت (کاشتنی) زیرجلدی	در خانم‌ها، علایم مردانگی، در آقایان مقادیر بالا باعث ژینکوماستی، آتروفی بیضه و نازایی می‌شود
فلوکسی‌مسترون، متیل‌تستسترون: آندروژن‌های خوراکی استرهای تستسترون (مانند تستسترون سپیونات): آندروژن‌های طولانی‌اثر برای تجویز تزریقی استروئیدهای آنابولیک (مثل اکساندرولون، ناندرولن دکاثوات): افزایش نسبت فعالیت آنابولیک به فعالیت آندروژنی در حیوانات آزمایشگاهی، زردی کلستاتیک، سمیت کبدی				
ضد آندروژن‌ها				
مهارکننده‌های ۵-آلفا ردوکتاز				
فیناستراید	مهار آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز که تستسترون را به دی‌هیدروتستسترون تبدیل می‌کند	هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات، ریزش موی طرح مردانه	تجویز خوراکی	به ندرت، اختلال نعوظ، ژینکوماستی
دوتاستراید: مشابه فیناستراید				
آنتاگونیست‌های گیرنده				
فلوتامید	مهار رقابتی گیرنده آندروژن	سرطان پیشرفته پروستات	تجویز خوراکی	ژینکوماستی، گرگرفتگی، ناتوانی جنسی، سمیت کبدی
بیکالوتامید، نیلوتامید: مشابه فلوتامید اما با سمیت کمتر کبدی اسپیرونولاکتون: آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید که اساساً به عنوان یک دیورتیک نگهدارنده پتاسیم مصرف می‌شود (فصل ۱۵)، همچنین فعالیت آنتاگونیست گیرنده آندروژن دارد، مورد استفاده برای درمان هیرسوتیسم				
آگونیست GnRH				
لوپرولید	فصل ۳۷ را ببینید.			
آنتاگونیست گیرنده GnRH				
آبارلیکس، دگاریلیکس	فصل ۳۷ را ببینید.			
مهارکننده ساخت				
کتوکونازول (فصل ۴۸)	مهار آنزیم‌های سیتوکروم P450 در ساخت آندروژن	سرطان پیشرفته پروستات که به داروهای خط اول ضد آندروژن مقاوم است.	تجویز خوراکی	تداخل با ساخت سایر استروئیدها؛ تداخلات دارویی زیاد به علت مهار سیتوکروم P450

هورمونهای لوزالمعده، داروهای ضددیابت، و گلوکاگون

جزایر لانگرهانس (لوزالمعده درون ریز)، حداقل چهار نوع سلول درون ریز متمایز دارد: A (آلفا، مولد گلوکاگون)، B (بتا، مولد انسولین و آمیلین)، D (دلتا، مولد سوماتوستاتین)، و F (PP، مولد پلی پپتید لوزالمعده). تعداد سلول های B بیش از سایر سلول ها است.

شایع ترین بیماری لوزالمعده که به دارودرمانی نیاز دارد، دیابت است؛ در دیابت، تولید یا اثر انسولین کاهش می یابد. دیابت را می توان با فرآورده های تزریقی مختلف انسولین و داروهای ضددیابت غیرانسولینی خوراکی یا تزریقی درمان کرد. گلوکاگون هورمونی است که بر کبد، دستگاه قلبی - عروقی و دستگاه گوارش اثر می گذارد و برای درمان هیپوگلیسمی شدید در افراد دیابتی تجویز می شود.



است، و دیابت نوع ۲ که یک اختلال پیشرونده است و با افزایش مقاومت به انسولین و کاهش ظرفیت ترشح انسولین همراه می باشد. دیابت نوع ۲ غالباً همراه با چاقی و شایعتر از دیابت نوع ۱ است. با این که دیابت نوع ۲ معمولاً در بزرگسالی ظاهر می شود اما بروز آن در کودکان و نوجوانان رو به افزایش و موازی با افزایش شیوع چاقی در کودکان و

دیابت ملیتوس

دیابت قندی در ۴ گروه طبقه بندی می شود: تیپ ۱، تیپ ۲، سایر، و دیابت بارداری. اینجا ما بر روی نوع ۱ و ۲ تمرکز می کنیم. دیابت نوع ۱ که معمولاً از دوران کودکی شروع می شود و علت آن تخریب خودایمن سلولهای B لوزالمعده

واژه‌های کلیدی

آلفا - گلوکزیداز	یک آنزیم در دستگاه گوارش که نشاسته و اولیگوساکاریدها را به منوساکاریدها تبدیل می‌کند؛ آکاربوز و میگلیتول آن را مهار می‌کنند.
سلولهای بتا در جزایر لانگرهانس	سلولهای مولد انسولین در لوزالمعده درون ریز.
هیپرگلیسمی	افت خطرناک سطح گلوکز سرم؛ یک عارضه جانبی سطح نسبتاً بالای انسولین و داروهای خوراکی ضد دیابتی نوع ترشح‌کننده است.
اسیدوز لاکتیک	اسیدمی ناشی از غلظت بالای اسید لاکتیک سرم می‌تواند از افزایش تولید یا کاهش متابولیسم اسید لاکتیک ناشی شود.
دیابت نوع ۱	نوعی هیپرگلیسمی مزمن که در اثر تخریب ایمونولوژیک سلولهای بتای لوزالمعده روی می‌دهد.
دیابت نوع ۲	نوعی هیپرگلیسمی مزمن که ابتدا در اثر مقاومت به انسولین روی می‌دهد و اغلب تا کمبود انسولین پیشرفت می‌کند.

نوجوانان است.

ب) اثرات

انسولین در اکثر قریب به اتفاق بافت‌های بدن، اثرات بسیار مهمی دارد. گیرنده انسولین زمانی که توسط هورمون فعال می‌شود، (یک تیروزین کیناز غشایی) بعد از اتصال انسولین، خود و برخی پروتئین‌های داخل سلولی را فسفریله می‌کند. مهم‌ترین بافت‌های هدف انسولین عبارتند از:

شرح حال بالینی و سیر این دو شکل دیابت تفاوت قابل ملاحظه‌ای با یکدیگر دارند، اما در هر دو مورد درمان نیازمند درنظر داشتن دقیق رژیم غذایی، غلظت گلوکز خون ناشتا و بعد غذا، و غلظت سرمی هموگلوبین A_{1C} است. هموگلوبین A_{1C} یک هموگلوبین گلیکوزیله است که به عنوان نشانگر قند خون شناخته می‌شود. درمان دیابت نوع ۱ با انسولین صورت می‌گیرد. مراحل اولیه دیابت نوع ۲ معمولاً با داروهای ضد دیابتی غیرانسولینی کنترل می‌شوند. با این حال بیمارانی که در مراحل پیشرفته دیابت نوع ۲ به سر می‌برند غالباً به انسولین نیز در کنار رژیم دارویی‌شان نیاز پیدا می‌کنند.

۱. کبد - انسولین ذخیره‌سازی گلوکز را در کبد به شکل گلیکوژن افزایش می‌دهد. این عمل مشتمل است بر افزایش تعداد مولکول‌های ناقل گلوکز (GLUT 2) در غشای پلاسمایی سلول؛ افزایش ساخت آنزیم‌های پیرووات کیناز، گلوکوکیناز و فسفوفروکتوکیناز؛ و سرکوب چند آنزیم دیگر. همچنین انسولین کاتابولیسم پروتئین را کاهش می‌دهد.

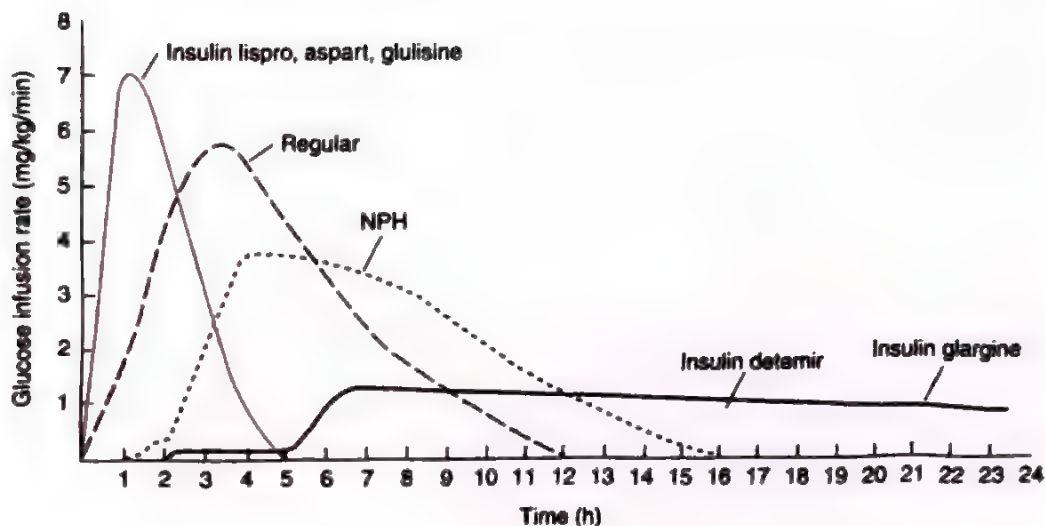
انسولین

الف) فیزیولوژی

انسولین به شکل یک پیش‌هورمون (پروانسولین) تولید می‌شود که یک پلی‌پپتید تک‌رشته‌ای با ۸۶ اسیدآمینه است. با برش پروانسولین و ایجاد پیوندهای جدید، مولکول انسولین دورشته‌ای با ۵۱ اسیدآمینه و یک پپتید C با ۳۱ اسیدآمینه تشکیل می‌شود. پروانسولین و پپتید C، هیچ عملکرد فیزیولوژیک ندارند.

۲. عضله اسکلتی - انسولین ساخت گلیکوژن و پروتئین را افزایش می‌دهد. انسولین با افزایش تعداد مولکول‌های ناقل GLUT 4 در دیواره سلولی، انتقال گلوکز را به سلول‌های عضلانی تسهیل می‌کند.

۳. بافت چربی - انسولین ذخیره‌سازی تری‌گلیسیرید را با فعال کردن لیپوپروتئین لیپاز پلازما تسهیل می‌کند، انتقال گلوکز به داخل سلول‌ها را از طریق ناقل‌های GLUT 4 افزایش می‌دهد و لیپولیز داخل سلولی را کاهش می‌دهد.



شکل ۱-۴۱. شدت و مدت اثر انواع مختلف انسولین براساس سرعت انفوزیون گلوکز (mg/kg/min) که برای حفظ یک غلظت ثابت گلوکز لازم است. مدت اثر در این نمودار، در پی تجویز دوز ۰/۲-۰/۳ U/kg ثبت شده است. در انسولین NPH و رگولار هر چه دوز بالاتر باشد، مدت اثر بیشتر خواهد بود.

پ) فراورده‌های انسولین

انسولین انسانی با استفاده از فن‌آوری DNA نو ترکیب باکتریایی تولید می‌شود. چهار فراورده انسولین با توجه به سرعت آغاز و مدت اثر وجود دارد: آغاز اثر سریع، تا طولانی‌اثر (شکل ۱-۴۱). هدف از انسولین درمانی، کنترل سطح گلوکز پایه و بعد غذاست ضمن این که باید از خطر هیپوگلیسمی کاسته شود. ترکیبات انسولین با سرعت‌های شروع اثر و مدت اثر متفاوت، غالباً به منظور دستیابی به این اهداف تولید شده‌اند.

۱. سریع‌ال‌اثر (rapid acting) — سه آنالوگ تزریقی انسولین (انسولین لیسپرو^۱، انسولین آسپارت^۲ و انسولین گلولیزین^۳) شروع اثر سریع دارند و اوج فعالیت آنها به سرعت ظاهر می‌شود (شکل ۱-۴۱) و همین خاصیت سبب کنترل سطح قند بعد از غذا می‌شود. سه شکل سریع‌ال‌اثر انسولین از نظر توالی اسید آمینه اصلی خود تغییرات اندکی دارند و سرعت ورود آنها به گردش خون بدون اثر بر تعامل آنها با گیرنده‌های انسولین صورت می‌گیرد. انسولین‌های سریع‌ال‌اثر، بلافاصله قبل از غذا تزریق می‌شوند و برای تزریق مداوم زیرجلدی مناسب هستند. از این نوع انسولین

برای درمان اورژانس کتواسیدوز دیابتی عارضه‌دار نشده استفاده می‌شود.

۲. کوتاه‌اثر (Short acting) — انسولین رگولار^۴، یک فراورده سریع‌ال‌اثر است که از راه وریدی در موارد اورژانس یا از راه زیرجلدی در درمان نگهدارنده، به تنهایی یا همراه با فراورده‌های دارای اثر بینابینی یا طولانی، تجویز می‌شود. قبل از معرفی انسولین‌های سریع‌ال‌اثر، این فراورده مهم‌ترین داروی سریع‌ال‌اثر برای تنظیم دقیق قندخون بعد از غذا در بیماران دیابتی بود، لیکن باید یک ساعت یا بیشتر قبل از هر وعده غذایی تجویز می‌شد.

۳. اثر متوسط — انسولین خنثی پروتامین Hagedorn (انسولین NPH)، ترکیب انسولین رگولار و پروتامین (پروتئینی با خاصیت بازی قوی که عملکرد هپارین خرد نشده را نیز خنثی می‌کند، فصل ۳۴) است که شروع اثر تأخیری و مدت اثر بلندی دارد (شکل ۱-۴۱). انسولین NPH غالباً در ترکیب با انسولین رگولار و سریع‌ال‌اثر به کار می‌رود.

1- lispro 2- aspart 3- glulisine
4- regular

مهارکننده‌های α - گلوکوزیداز (شکل ۳-۴۱). سه ترکیب دارویی جدید - پراملینتاید، اگزوناتید و سیتا گلیپتین - عوامل تنظیم‌کننده درون‌زاد تعادل زیستی قند را هدف قرار می‌دهند. مدت اثر اعضای مهم این گروه‌های دارویی در جدول ۱-۴۱ آمده است.

الف) محرک‌های ترشح انسولین

۱. **مکانیسم و اثرات -** محرک‌های ترشح انسولین سبب آزادسازی انسولین درون‌زاد با تسریع بسته شدن کانال‌های پتاسیمی در غشای سلولهای B لوزالمعده می‌شوند (شکل ۲-۴۱). بسته شدن کانال، سلول را دپلاریزه کرده و سبب آزادسازی انسولین می‌شود. محرک‌های ترشح انسولین در بیمارانی که فاقد عملکرد سلولهای B هستند، اثری ندارد. اکثر داروهای عضو این گروه **سولفونیل‌اوره‌ها** هستند. **سولفونیل‌اوره‌های نسل دوم (گلی‌بوراید^۲، گلیپیزاید^۳، گلیمپیرید^۴)** قوی‌تر بوده و بیش از داروهای قدیمی‌تر (**تولبوتامید^۵، کلرپروپامید^۶** و غیره) استفاده می‌شوند. **رپاگلینید^۷** که یک مگلیتینید است و **ناتگلینید^۸** که یک مشتق د- فنیل‌آلانین است نیز از محرک‌های ترشح انسولین هستند. هر دو دارو شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاهی دارند و برای تجویز قبل غذا و کنترل سطح قند خون بعد غذا مفید هستند.

۲. **عوارض -** محرک‌های ترشح انسولین، به ویژه انواع قوی آنها (از جمله گلیبوراید و گلیپیزاید) می‌توانند باعث هیپوگلیسمی شوند. البته این خطر در مقایسه با انسولین کمتر است. سولفونیل‌اوره‌های قدیمی‌تر (تولبوتامید و کلرپروپامید) با تمایل زیادی به پروتئین‌های سرم متصل می‌شوند و بدین ترتیب داروهایی که برای اتصال به پروتئین با آنها رقابت می‌کنند سبب افزایش اثر کاهنده قند خون می‌شوند. گاهی این داروها سبب بثورات پوستی یا سایر واکنش‌های آلرژیک می‌شوند. افزایش وزن شایع است و خوشایند بیمارانی مبتلا به دیابت نوع ۲ که غالباً اضافه وزن دارند، نمی‌باشد.

۴. **طولانی‌اثر - انسولین‌گلارژین^۱** و انسولین detemir اشکال تعدیل‌شده انسولین انسانی هستند که سطح آنها تا ۲۰ ساعت به حداکثر نمی‌رسد و امکان کنترل قند پایه را فراهم می‌آورند، بدون آن که هیپوگلیسمی ایجاد شود.

۵. **شیوه‌های تجویز انسولین -** روش استاندارد تجویز انسولین، تزریق زیرجلدی با سوزن و سرنگ یک بار مصرف معمولی است. روش‌های راحت‌تری نیز برای تجویز وجود دارند.

قلم‌های تزریق انسولین که تزریق زیرجلدی را تسهیل می‌کنند. برخی از آنها سوزن قابل تعویض دارند و برخی دیگر یک بار مصرف هستند.

انفوزیون زیرجلدی پیوسته، نیاز به چند بار تزریق در روز را برطرف می‌کند و انعطاف‌پذیری در فعالیت‌های روزانه بیمار را افزایش می‌دهد. پمپ قابل برنامه‌ریزی، انسولین را با سرعت پایه ثابت در طول ۲۴ ساعت آزاد می‌کند و سرعت آزادسازی انسولین را می‌توان براساس نیاز بیمار (مثلاً قبل از غذا یا ورزش) تنظیم کرد.

ت) خطرات استفاده از انسولین

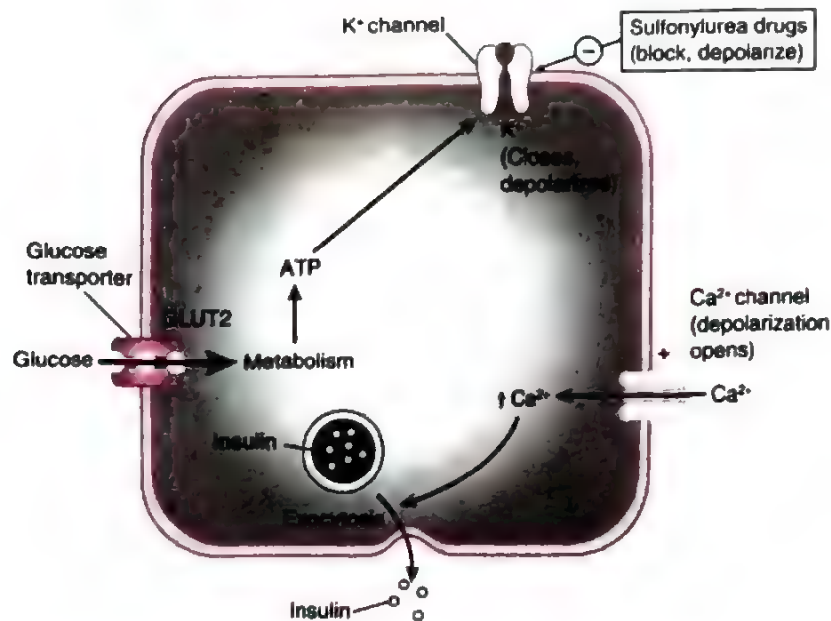
شایع‌ترین عارضه **افت قند** در نتیجه‌ی اثر انسولین بیش از حد است. تجویز فوری گلوکز (خوردن قند یا شیرینی، تزریق گلوکز از راه وریدی) یا گلوکاگون (تزریق داخل عضلانی) به منظور جلوگیری از صدمه مغزی ضروری است. عوارض نامطلوب هیپوگلیسمی در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته کلیه، سالمندان و اطفال زیر ۷ سال، بیشتر است.

شایع‌ترین و مهم‌ترین عارضه ایمنولوژیک انسولین، تشکیل آنتی‌بادی‌های ضد انسولین است که به مقاومت بیمار به عملکرد دارو یا واکنش‌های آلرژیک می‌انجامد. امروزه به دلیل استفاده از انسولین‌های انسانی با خلوص بالا، عوارض ایمنولوژیک بسیار کاهش یافته است.

داروهای ضد دیابت غیرانسولین

چهار گروه دارویی اصلی برای درمان خوراکی دیابت نوع ۲ در دسترس است: **محرک‌های ترشح انسولین (شکل ۲-۴۱)**، **بی‌گوانید متفورمین**، **تیازولیدین‌دیون‌ها**، و

1- glargine	2- glyburide	3- glipizide
4- glimepiride	5- tolbutamide	
6- chlorpropamide		7- repaglinide
8- nateglinide		



شکل ۲-۴۱. تنظیم آزادسازی انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده توسط گلوکز و داروهای سولفونیل اوره. به دنبال افزایش غلظت گلوکز خارج سلولی، به واسطه انتقال دهنده گلوکز GLUT2، گلوکز بیشتری وارد سلول می‌شود و در پی متابولیسم، افزایش تولید ATP داخل سلولی و متعاقباً انسداد کانال‌های K⁺ وابسته به ATP، دپلاریزاسیون غشاء، باز شدن کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ، افزایش کلسیم داخل سلولی و ترشح انسولین، اتفاق می‌افتد. سولفونیل اوره‌ها و دیگر محرک‌های ترشح کننده انسولین، با انسداد کانال‌های K⁺ وابسته به ATP باعث افزایش آزادسازی انسولین و شروع توالی حوادث منجر به کاهش جریان K⁺ می‌شوند.

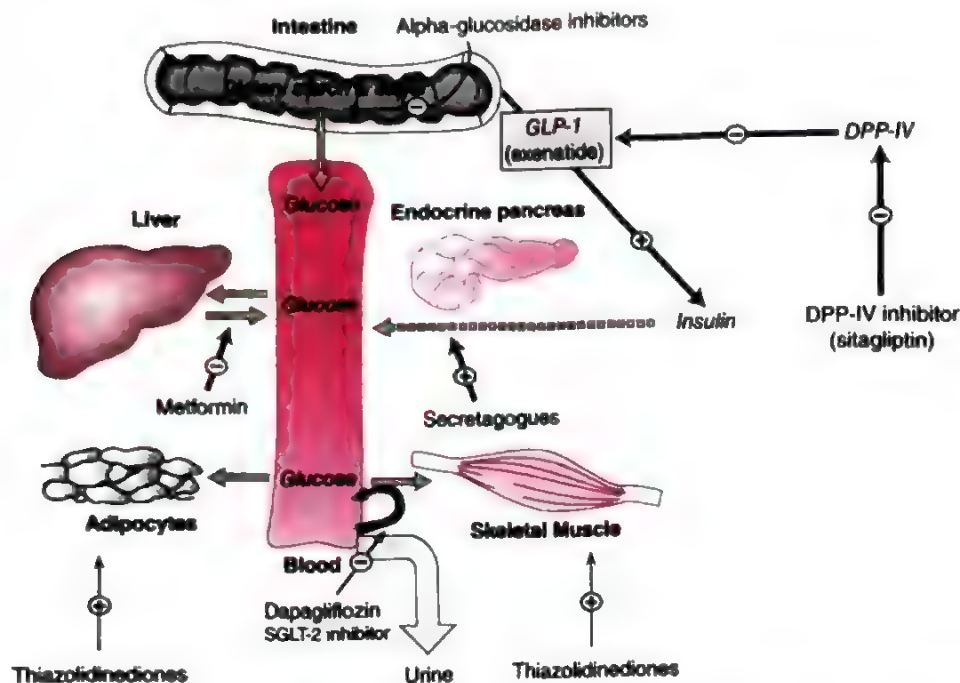
جدول ۱-۴۱. مدت اثر داروهای خوراکی ضد دیابت معروف.

Drug	Duration of Action (hours)
Secretagogues	
Chlorpropamide	Up to 60
Tolbutamide	6-12
Glimepiride	12-24
Glipizide	10-24
Glyburide	10-24
Repaglinide	4-5
Nateglinide	4
Biguanides	
Metformin	10-12
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	15-24
Rosiglitazone	>24
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	3-4
Miglitol	3-4
Incretin modifiers	
Sitagliptin	8-14
SGLT2 inhibitors	
Canagliflozin	10-14

ب) بیگوانیدها

۱. مکانیسم و اثرات - متفورمین عضو اصلی این گروه دارویی است و سطح قند خون بعد غذا و قند خون ناشتا را پایین می‌آورد. بیگوانیدها ساخت گلوکز در کبد و کلیه (گلوکونئوژنز) را مهار می‌کنند (شکل ۳-۴۱). سایر اثرات آنها شامل تحریک جذب گلوکز و تجزیه گلوکز در بافت‌های محیطی، کند کردن جذب گلوکز از دستگاه گوارش و کاهش سطح گلوکاگون پلاسماست. مکانیسم مولکولی عملکرد بیگوانید به خوبی شناخته نشده است اما امکان دارد فعال شدن یک پروتئین کیناز به واسطه AMP در آن نقش داشته باشد.

در بیماران مقاوم به انسولین، متفورمین از ترشح انسولین درون‌زاد کاسته و حساسیت به انسولین را بالا می‌برد. به علت این اثر نگهدارندگی انسولین و به علت این که سبب افزایش وزن نمی‌شود - برخلاف انسولین، محرک‌های ترشح انسولین یا تیازولیدین‌دیونها - متفورمین داروی خط اول درمان در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع ۲



شکل ۳-۴۱. عملکردهای مهم داروهای اصلی ضد دیابت خوراکی مورد استفاده در دیابت نوع ۲.

تنظیم می‌کند. اثر اصلی تiazولیدین دیون‌ها افزایش جذب گلوکز در عضلات و بافت چربی است (شکل ۳-۴۱). این داروها سبب مهار گلوکونئوژنز کبدی شده و بر متابولیسم چربی و توزیع چربی بدن نیز تأثیر دارند. تiazولیدین دیون‌ها هیپرگلیسمی ناشتا و بعد غذا را کاهش می‌دهند. این داروها به عنوان تک‌درمان یا در ترکیب با انسولین یا دیگر داروهای خوراکی ضد دیابت به کار می‌روند. تiazولیدین دیون‌ها نظیر متفورمین سبب کاهش خطر دیابت در بیماران پرخطر می‌شوند.

۲. عوارض — هنگامی که این داروها به تنهایی مورد استفاده واقع شوند، هیپوگلیسمی پدیده‌ای بسیار نادر خواهد بود. تiazولیدین دیون‌ها، سبب احتباس مایع می‌شوند که خود را با کم‌خونی خفیف و ادم نشان می‌دهد و ممکن است خطر نارسایی قلبی را بالا ببرند. اطلاعات به دست آمده اخیر نشان داده‌اند که روسیگلیتازون خطر سکته قلبی را بالا می‌برد. تiazولیدین دیون اصلی (تروگلیتازون) به علت سمیت کبدی از بازار دارویی چندین کشور جمع‌آوری شد. روسیگلیتازون و

است. کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که متفورمین از خطر ابتلا به دیابت در افراد در معرض خطر ابتلا می‌کاهد. متفورمین برای حفظ باروری زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک (PCOD) که دچار مقاومت به انسولین هستند نیز به کار می‌رود.

۲. عوارض — برخلاف سولفونیل‌اوره‌ها، بیگوانیدها سبب هیپوگلیسمی نمی‌شوند. عارضه اصلی آنها اختلالات گوارشی (تهوع و اسهال) است. این داروها می‌توانند سبب اسیدوز لاکتیک شوند به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری کلیه یا کبد، الکلیسم، یا در موارد آنوکسی بافتی و تولید اسید لاکتیک (از جمله اختلال مزمن قلبی ریوی).

پ) تiazولیدین دیون‌ها

۱. مکانیسم و اثرات — تiazولیدین دیون‌ها از جمله روسیگلیتازون^۱ و پیوگلیتازون^۲، با فعال کردن گیرنده هسته‌ای پروکسیزوم تکثیر یافته - فعال شده گیرنده گاما سبب افزایش حساسیت بافتی به انسولین می‌شوند (گیرنده PPAR γ). این گیرنده هسته‌ای رونویسی ژنهای کدکننده پروتئین‌های دخیل در متابولیسم کربوهیدرات و چربی را

1- rosiglitazone

2- pioglitazone

کند می‌کند و در دستگاه عصبی مرکزی سبب کاهش اشتها می‌شود. پس از تزریق زیرجلدی، این دارو به سرعت جذب می‌شود و طول مدت اثر آن کوتاه است. این دارو به همراه انسولین سبب کنترل قند خون بعد از غذا می‌شود. عارضه اصلی آن هیپوگلیسمی و ناراحتی‌های گوارشی است.

ج) اگزوناتید^۴

پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1) عضوی از خانواده اینکرتین^۵ هورمونهای پپتیدی است که از سلولهای اندوکراین اپی تلیوم روده در پاسخ به غذا آزاد می‌شود. اینکرتین‌ها، رهاسازی انسولین تحریک شده به دنبال غذا خوردن را از سلولهای B لوزالمعده، تسهیل می‌کنند، تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازند، سبب مهار ترشح گلوکاگون می‌شوند و احساس سیری ایجاد می‌کنند. گیرنده GLP-1 یک گیرنده پروتئین G (GPCR) است که cAMP را افزایش داده و سبب افزایش غلظت کلسیم آزاد درون سلولی نیز می‌شود.

اگزوناتید، آنالوگ تزریقی طولانی اثر GLP-1 است که به همراه متفورمین یا سولفونیل اوره‌ها برای درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌رود. عارضه اصلی آن ناراحتی‌های گوارشی به ویژه تهوع به هنگام شروع درمان و هیپوگلیسمی در صورت همراه شدن با سولفونیل اوره است. هم چنین، اگزوناتید، گاهی اوقات باعث پانکراتیت حاد جدی و در مواردی کشنده می‌شود.

چ) سیتاگلیپتین^۶

سیتاگلیپتین مهارکننده خوراکی دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-4) است که خود آنزیم تجزیه کننده GLP-1 و سایر اینکرتین‌ها می‌باشد. اثر درمانی این دارو در درمان دیابت نوع ۲ به تنهایی یا در ترکیب با متفورمین و تiazolidinediones به اثبات رسیده است. نظیر اگزوناتید، سیتاگلیپتین سبب تحریک آزادسازی انسولین، و مهار ترشح گلوکاگون می‌شود، و دارای اثر ضداشتهای می‌باشد. شایع ترین عارضه جانبی آن سردرد، نازوفارنژیت و عفونت دستگاه تنفسی فوقانی است.

پیوگلیتازون سبب اختلال عملکرد جدی کبد نمی‌شوند، اما پایش منظم عملکرد کبد لازم است. زنانی که از تiazolidinediones استفاده می‌کنند در معرض خطر شکستگی‌های استخوانی هستند. پیوگلیتازون و تروگلیتازون سبب القای فعالیت P450 (به ویژه ایزوزیم 3A4) می‌شوند و از غلظت سرمی داروهای متابولیزه شده، توسط این آنزیم‌ها می‌کاهند (مثلاً ضدبارداری‌های خوراکی و سیکلوسپورین).

ت) مهارکننده‌های α-گلوکوزیداز

۱. مکانیسم و اثرات – آکاربوز^۱ و میگلitol^۲، آنالوگ‌های کربوهیدرات هستند. این داروها در روده، α-گلوکوزیداز را مهار می‌کنند که این آنزیم برای تبدیل نشاسته، اولیگوساکاریدها و دی‌ساکاریدها به منوساکاریدها که می‌توانند از داخل لوله گوارش خارج و به جریان خون وارد شوند، ضروری است. در نتیجه کاهش سرعت جذب، هیپرگلیسمی بعد از غذا کاهش می‌یابد. این داروها بر قندخون ناشتا اثر نمی‌گذارند. این داروها را می‌توان به تنهایی یا به همراه سایر داروهای ضد دیابت تجویز کرد. این داروها بلافاصله قبل غذا مصرف می‌شوند. نظیر متفورمین و تiazolidinediones، مهارکننده‌های α-گلوکوزیداز نیز از ایجاد دیابت نوع ۲ در افراد در معرض خطر جلوگیری می‌کنند.

۲. عوارض – عوارض جانبی اصلی آنها عبارتند از: نفخ، اسهال و درد شکمی در اثر افزایش تخمیر کربوهیدرات‌های جذب نشده توسط باکتری‌ها در کولون. اگر بیمار تحت درمان با مهارکننده‌های α-گلوکوزیداز به هیپوگلیسمی دچار شود، باید از گلوکز خوراکی (دکستروز) استفاده کرد، نه سوکروز (زیرا جذب سوکروز به تأخیر می‌افتد).

ث) پراملینتید^۳

پراملینتید، آنالوگ صنایع و تزریقی آمیلین، یک هورمون ۳۷ اسید آمینه‌ای است که توسط سلولهای B لوزالمعده تولید می‌شود. آمیلین با فعال کردن گیرنده‌های دارای تمایل بالا که در کنترل قند و استوژن دخیل هستند قند را کنترل می‌کند. پراملینتید مانع آزادسازی گلوکاگون می‌شود، تخلیه معده را

1- Acarbose	2- miglitol	3- Pramlintide
4- Exenatide	5- incretin	6- Sitagliptin

مهارکننده α -گلوکوزیداز) و یک داروی افزایش دهنده سطح انسولین (محرک ترشح انسولین یا خود انسولین) را تجویز نمود. داروهای طولانی اثر (سولفونیل اوردها، متفورمین، تیازولیدین دیون‌ها، اگزوناتید، سیتاگلیپتین، برخی انواع انسولین) به تنظیم قندخون ناشتا و بعد از غذا کمک می‌کنند، در حالی که داروهای کوتاه‌اثر (مهارکننده‌های α -گلوکوزیداز، رپاگلینید، پراملینتید، انسولین سریع‌الاث‌ر) عمدتاً بر قندخون بعد از غذا اثر می‌گذارند. همانند دیابت نوع ۱، مطالعات نشان داده که تنظیم دقیق خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، خطر عوارض عروقی را کاهش می‌دهد.

حفظ مهارت: دیابت و هیپر تانسین

(فصل ۱۱ را ببینید)

دیابت پنهان و به مشترک با فشارخون بالا دارد. پاتی زمینه‌ساز دیابت نوع ۲ و فشارخون بالا است، چنان‌چه بسیاری از افراد پاتی به هر دو بیماری مبتلا هستند. هر دو بیماری می‌توانند احتمال آسیب به کلیه و بیماری شریان کرونر را افزایش دهد. یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داد که اگر فشارخون بالا در این افراد درمان نشود، بیماری عروقی ریز در اثر دیابت مزمن، تشدید خواهد شد. بنابر دلایل فوق، پزشک باید به فکر درمان فشارخون بالا در افراد دیابتی باشد.

۱. چه گروه‌های دارویی برای درمان درازمدت فشارخون بالا مورد دارد؟

۲. کدام یک از این داروها، در بیماران دیابتی مفیدتر است؟

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

داروهای هیپر گلیسمیک: گلوکاگون

الف) گلوکاگون

۱. شیمی، مکانیسم و اثرات - گلوکاگون، یک هورمون پپتیدی مترشح‌ه از سلول‌های A بخش درون ریز لوزالمعده است. گلوکاگون بر گیرنده‌های متصل به پروتئین G در قلب،

ج) کاناگلیفلوزین (Canagliflozin)

SGLT2^۱ مسئول ۹۰ درصد بازجذب کلیوی گلوکز است و مهار آن سبب گلوکوزوری می‌شود و سطح گلوکز را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد. کاناگلیفلوزین و داپاگلیفلوزین^۲ مهارکننده SGLT2 هستند و برای کاربرد بالینی تأیید شده‌اند. عوارض اصلی افزایش بروز عفونت‌های مجرای ادراری و ژنیتال است. دیورز اسموتیک نیز می‌تواند باعث افت فشار و حجم داخل عروقی گردد.

درمان دیابت ملیتوس

الف) دیابت نوع ۱

درمان دیابت نوع ۱ مشتمل است بر تغییر رژیم غذایی، تزریق انسولین (ترکیبی از دو نوع کوتاه‌اثر و طولانی‌اثر برای حفظ پایدار قند خون پایه و پس از غذا)، و احتمالاً پراملینتید برای کنترل سطوح قند خون پس از غذا و به علاوه توجه دقیق بیمار به عواملی که نیاز به انسولین را تغییر می‌دهند، از جمله ورزش، عفونت‌ها، سایر انواع استرس، و عدم پابندی به رژیم غذایی. مطالعات اخیر نشان داده که تنظیم دقیق قندخون - با اندازه‌گیری مکرر قندخون و تجویز دوز لازم انسولین - احتمال بروز عوارض عروقی (مانند آسیب به کلیه و شبکه) را کاهش می‌دهد. خطر هیپوگلیسمی در رژیم‌های تنظیم دقیق قندخون افزایش می‌یابد، اما هرگز به آن حد نیست که بیش از فواید تنظیم دقیق باشد.

ب) دیابت نوع ۲

با توجه به این که دیابت نوع ۲ یک بیماری پیش‌رونده است، درمان هر بیمار با مرور زمان تغییر خواهد کرد. درمان با کاهش وزن و تغییر رژیم غذایی شروع می‌شود. دارودرمانی اولیه معمولاً تک‌درمانی با متفورمین است. هر چند پاسخ اولیه به تک‌درمانی معمولاً مطلوب است، شکست ثانویه در عرض ۵ سال شایع است. داروهای خوراکی ضد دیابت را می‌توان به همراه یکدیگر یا با انسولین تجویز کرد تا قندخون بهتر تنظیم شود و عوارض جانبی کاهش یابد. چون در دیابت نوع ۲ هم مقاومت به انسولین و هم تولید ناکافی انسولین دیده می‌شود، می‌توان ترکیبی از یک داروی افزایش دهنده اثر انسولین (متفورمین، یک تیازولیدین دیون یا یک

1- Sodium - Glucose Transporter 2 (SGLT2)

2- Dapagliflozin

عضله صاف و کبد اثر می‌گذارد و ضربان قلب، قدرت انقباض میوکارد، گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز کبدی را افزایش می‌دهد و عضله صاف را شل می‌کند. تأثیر بر عضله صاف، در روده بارزتر است.

۲. کاربردهای بالینی - گلوکاگون برای درمان هیپوگلیسمی شدید در افراد دیابتی تجویز می‌شود، ولی تأثیر هیپرگلیسمیک آن به ذخیره کافی گلیکوژن در کبد نیاز دارد. این دارو از راه داخل عضلانی یا داخل وریدی تجویز می‌شود. در درمان مسمومیت شدید با بتابلاکرها، گلوکاگون بهترین دارو برای تحریک میوکارد تضعیف شده است، زیرا بدون نیاز به گیرنده‌های بتا، cAMP قلبی را افزایش می‌دهد (فصل ۵۹).

سوالات

۱-۲: یک پسر ۱۳ ساله مبتلا به دیابت نوع ۱، با شکایت سرگیجه به بیمارستان آمده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی، هیپرگلیسمی شدید، کتواسیدوز و pH خونی ۷/۱۵ مشاهده می‌شود.

۱. کدام داروی ضد دیابت برای درمان سریع کتواسیدوز دیابتی در این بیمار مناسب است؟

الف) انسولین کریستال روی (ب) گلی‌بورید
ج) انسولین گلارژین (د) انسولین NPH
ه) تولبوتامید

۲. احتمال کدام عارضه در پی تجویز انسولین در این بیمار بیشتر است؟

الف) هیپوناترمی ناشی از رقیق شدن
ب) هیپوگلیسمی
ج) افزایش خطر خونریزی
د) پانکراتیت
ه) افزایش شدید فشارخون

۳. یک زن ۲۴ ساله مبتلا به دیابت نوع ۱ مایل است با تنظیم دقیق قندخون، عوارض درازمدت بیماری را کاهش دهد. کدام یک از رژیم‌های زیر مناسب‌تر است؟
الف) تزریق صبحگاهی مخلوط انسولین لیسپرو (سریع‌الاثرب) و انسولین آسپارت

ب) تزریق مخلوط انسولین رگولار و انسولین گلارژین هنگام عصر

ج) تزریق انسولین رگولار هنگام صبح و عصر به همراه مقادیر اندک انسولین NPH در هنگام صرف غذا

د) تزریق صبحگاهی انسولین گلارژین به همراه مقادیر اندک انسولین لیسپرو (سریع‌الاثرب) در هنگام غذا

ه) تزریق صبحگاهی انسولین NPH و تزریق انسولین رگولار به هنگام عصر

۴. کدام یک از داروهای زیر به آزادسازی انسولین درون‌زاد کمک می‌کند؟

الف) آکاربوز (ب) کاناکلیفلوزین
ج) گلی‌پیزید (د) متفورمین
ه) میگلنیتول (و) پیوگلیتازون

۵. کدام یک از موارد زیر از اثرات مهم انسولین است؟

الف) افزایش تبدیل اسیدآمینها به گلوکز
ب) افزایش گلوکونئوژنز
ج) افزایش انتقال گلوکز به سلول‌ها
د) مهار لیپوپروتئین لیپاز
ه) تحریک گلیکوژنولیز

۶. یک مرد ۵۴ ساله چاق و معتاد به الکل، به دیابت نوع ۲ دچار شده است. متفورمین در این بیمار باید داده نشود یا با احتیاط بسیار داده شود. زیرا ترکیب متفورمین و اتانول خطر کدام یک را افزایش می‌دهد.

الف) واکنش شبه‌دی‌سولفیرام (ب) تشدید چاقی
ج) هیپوگلیسمی (د) اسیدوز لاکتیک
ه) عوارض شدید کبدی

۷. کدام یک از داروهای زیر در نیمه نخست یک وعده غذایی تجویز می‌شود تا جذب کربوهیدرات‌های خوراکی را به تأخیر اندازد؟

الف) آکاربوز (ب) اگزوناتید
ج) گلی‌پیزید (د) پیوگلیتازون
ه) رپا‌گلینید

۸. گیرنده PPAR- γ که با مصرف تiazolidinediones ها فعال می‌شود، با چه مکانیسمی حساسیت بافت‌ها را به انسولین افزایش می‌دهد؟

الف) فعال کردن آدنیلیل سیکلاز و افزایش غلظت داخل سلولی cAMP

اندک انسولین طولانی‌اثر (انسولین گلارژین) و حفظ سطوح انسولین به هنگام صرف غذا به کمک انسولین کوتاه‌اثر لیسپرو دارد. کنترل غیردقیق‌تر با دو تزریق انسولین متوسط‌اثر در روز انجام می‌شود از آنجا که گلوکز معمولاً در طی روز مصرف می‌شود، انسولین طولانی‌اثر معمولاً به هنگام صبح مصرف می‌شود نه شب. پاسخ گزینه "د" است.

۴. گلی‌پیزید یک سولفونیل‌اوره نسل دوم است که با بستن کانالهای پتاسیم در سلولهای B لوزالمعده، آزادسازی انسولین را افزایش می‌دهد. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. انسولین با تحریک ورود گلوکز به سلولها (به ویژه سلولهای عضلانی)، غلظت گلوکز سرم را کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "ج" است.

۶. بی‌گوانیدها (بویژه داروی قدیمی فن‌فورمین) ممکن است اسیدوز لاکتیک ایجاد کنند. لذا باید از تجویز مت‌فورمین در بیماران با وضعیت‌هایی که خطر اسیدوز لاکتیک را افزایش می‌دهند (مانند مصرف اتانول به صورت حاد) پرهیز کرد یا با احتیاط بسیار زیاد آن را تجویز نمود پاسخ گزینه "د" است.

۷. آنزیم‌های α - گلوکوزیداز، کربوهیدرات‌ها را به منوساکاریدها تبدیل می‌کنند تا از دستگاه گوارش جذب شوند. آکاربوز، α - گلوکوزیداز را مهار می‌کند و اگر در حین گوارش وجود داشته باشد، جذب کربوهیدرات‌ها را به تأخیر می‌اندازد. پاسخ گزینه "الف" است.

۸. گیرنده γ -PPAR به خانواده‌ای از گیرنده‌های هسته‌ای تعلق دارد. فعال شدن این گیرنده‌ها می‌تواند نسخه‌برداری از ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید را تنظیم نماید. پاسخ گزینه "د" است.

۹. محرک‌های ترشح انسولین (از جمله گلی‌بورید) می‌توانند با افزایش سطح انسولین سرم، هیپوگلیسمی ایجاد کنند. بی‌گوانیدها، تیازولیدین‌دیون‌ها و مهارکننده‌های α - گلوکوزیداز، و کاناگلیفلوزین وقتی به تنهایی تجویز شوند، هیپوگلیسمی ایجاد نمی‌کنند. پاسخ گزینه "ج" است.

۱۰. گلوکاگون با اثر بر گیرنده‌های گلوکاگون قلب، سرعت و قدرت انقباضات قلبی را افزایش می‌دهد. چون این تأثیر به گیرنده‌های بتای قلب وابسته نیست، به درمان سرکوب قلبی ناشی از بتابلاکرها کمک می‌کند. پاسخ گزینه "د" است.

ب) سرکوب فعالیت یک مهارکننده سلولی ناقل گلوکز GLUT 2

ج) مهار اسید گلوکوزیداز (یک آنزیم مهم در مسیر تجزیه گلیکوژن)

د) تنظیم نسخه‌برداری از ژن‌های دخیل در مصرف گلوکز
ه) تحریک فعالیت یک تیروزین کیناز که گیرنده انسولین را فسفریله می‌کند.

۹. احتمال هیپوگلیسمی در پی تجویز کدام داروی زیر برای تک‌درمانی دیابت نوع ۲ بیشتر است؟

الف) آکاربوز

ب) کاناگلیفلوزین

ج) گلی‌بورید

د) متفورمین

ه) میگلینول

و) روسیگلیتازون

۱۰. تجویز گلوکاگون داخل وریدی در کدام یک از بیماران زیر مفیدتر است؟

الف) یک زن ۱۸ ساله مبتلا به مسمومیت با کوکائین و با فشارخون ۱۱۰/۱۹۰ mmHg

ب) یک زن ۲۷ ساله مبتلا به اسهال شدید در اثر عود بیماری التهابی روده

ج) یک زن ۵۷ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ که در طی سه روز اخیر، داروی گلی‌بورید خود را فراموش کرده

د) یک مرد ۶۲ ساله مبتلا به افت فشارخون و برادیکاردی شدید در اثر مسمومیت با آنتولول

ه) یک مرد ۷۴ ساله مبتلا به اسیدوز لاکتیک در اثر عفونت شدید و شوک

پاسخ‌ها

۱. داروهای خوراکی ضد دیابت (جدول ۱-۴۱) در این بیمار مناسب نیستند، زیرا بیمار به دیابت نوع ۱ دچار شده است. بیمار به یک فرآورده سریع‌اثر انسولین از راه وریدی (شکل ۱-۴۱) نیاز دارد. پاسخ گزینه "الف" است.
۲. مهم‌ترین عارضه درمان با انسولین، هیپوگلیسمی است، زیرا خطر آسیب مغزی وجود دارد. سایر گزینه‌ها از عوارض شایع انسولین نیست. پاسخ گزینه "ب" است.
۳. رژیم انسولین برای کنترل دقیق معمولاً نیاز به مقادیر

پاسخ حفظ مهارت: دیابت و هیپرتانسیون

(فصل ۱۱ را ببینید)

۱. گروه‌های دارویی اصلی ضد فشارخون عبارتند از: (۱) مهارکننده‌های بتا، (۲) مهارکننده‌های انتقایی α_1 (مانند پرازوسین)، (۳) داروهای ضدسمپاتیک با اثر مرکزی (مانند کلونیدین، متیل‌دوبا)، (۴) مهارکننده‌های کاتال کلسیم (مانند دیلتیازم، نیفدپین، وراپامیل)، (۵) مهارکننده‌های ACE (مانند کاپتوپریل)، (۶) آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین (مانند لوسارتان) و (۷) دیورتیک‌های تیازیدی.

۲. مهارکننده‌های ACE پیشرفت نفروپاتی دیابتی را کند و به تثبیت عملکرد کلیه کمک می‌کنند. آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین ممکن است همین اثر را در بیماران دیابتی داشته باشند. مهارکننده‌های بتا می‌توانند به صورت تئوری علائم هیپوکلیسمی را در بیماران دیابتی ملغی کنند. با این حال، بسیاری از بیماران دیابتی و مبتلا به بیماری قلبی - عروقی، با موفقیت با این داروها درمان شده‌اند. مطالعات نشان داده که درمان فشارخون بالا می‌تواند بیماری عروقی ریز ناشی از دیابت را کاهش دهد. بسیاری از بیماری در این مطالعات، تحت درمان با مهارکننده‌های بتا بوده‌اند. دیورتیک‌های تیازیدی آزادسازی انسولین و مصرف گلوکز توسط بافت‌ها را مقل می‌کنند و لذا در بیماران دیابتی باید با احتیاط مصرف شوند.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- اثرات انسولین را بر سلول‌های کبدی، عضله و بافت چربی شرح دهید.
- انواع فرآورده‌های انسولین و مدت اثر آنها را ذکر کنید.
- مهم‌ترین عوارض تجویز انسولین را بیان کنید.
- داروهای نمونه، مکانیسم اثر، فارماکوکینتیک اصلی و سمیت گروه‌های اصلی از داروهای اصلی مورد استفاده در درمان دیابت نوع ۲ را توضیح دهید.
- سه نمونه رژیم ترکیبی برای درمان دیابت نوع ۲ ذکر کنید.
- کاربردهای بالینی گلوکاگون را شرح دهید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد دیابت

زیر گروه	مکانیسم اثر	دولان، دتمیر، رابو	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
انسولین ها				
انسولین رگولار	گیرنده انسولین را فعال می کند	دیابت نوع ۱ و ۲	کوتاه اثر تجویز تزریقی	افت قند، افزایش وزن
سریع الاثر: لیسپرو، آسپارت، گلولیزین				
متوسط الاثر: NPH	طولانی اثر: دتمیر، گلارژین			
بی گوانیدها				
متفورمین	کاهش تولید گلوکز درون زاد	دیابت نوع ۲	تجویز خوراکی	ناراحتی گوارش، اسیدوز لاکتیک (نادر)
ترشح کننده های انسولین				
گلی یزید	ترشح انسولین را از سلول های β پانکراسی به واسطه بستن کانال های پتاسیم وابسته به ATP افزایش می دهد.	دیابت نوع ۲	تجویز خوراکی	افت قند، افزایش وزن
گلی یورید، گلی میپرید: مانند گلی یزید، سولفونیل اوره ها با مدت اثر توسط ریا گلینید و ناتگلینید: ترشح کننده های سریع الاثر انسولین کلریپامید، تولباتامید: داروهای سولفونیل اوره قدیمی تر، قدرت پایین، عوارض بیشتر، به ندرت به کار می روند.				
مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز				
آکاربوز	مهار آلفا - گلوکوزیداز روده ای	دیابت نوع ۲	تجویز خوراکی	ناراحتی گوارشی
مگلیتول: مشابه آکاربوز				
تیازیدین دیون ها				
روزی گلی تازون	بیان ژنی را به واسطه اتصال به PPAR- γ تنظیم می کند	دیابت نوع ۲	تجویز خوراکی	احتباس مایع، ادم، کم خونی، افزایش وزن، شکستگی استخوان در زنان، ممکن است بیماری قلبی را بدتر کنند و خطر MI را افزایش دهند
پیوگلیتازون: مشابه روزی گلیتازون، اما عوارض قلبی - عروقی کمتر دارد.				

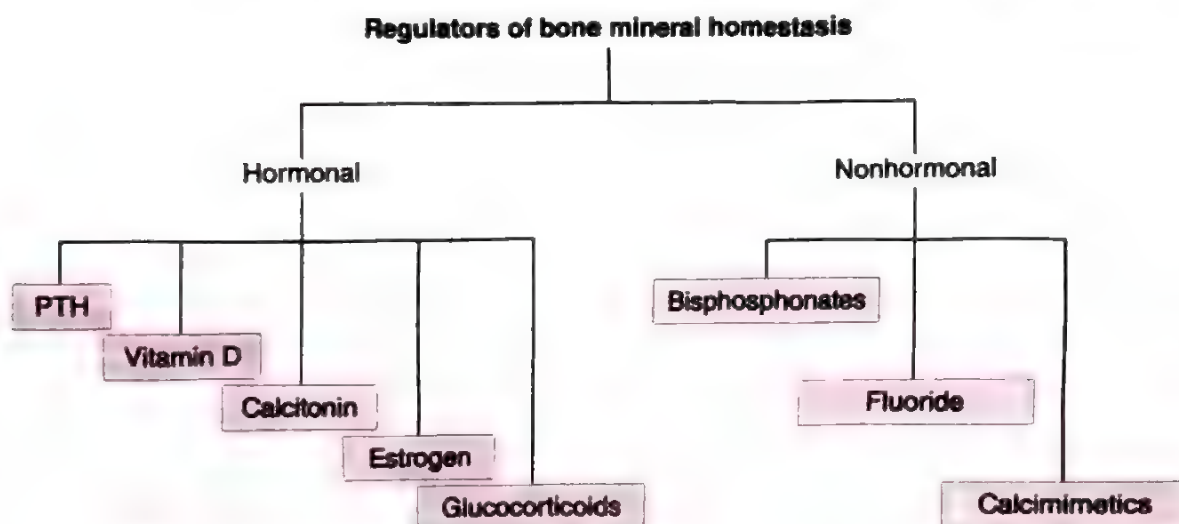
جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد دیابت (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
داروهای با پایه اینکرتین				
اگزنا تید	آنالوگ پپتید - ۱ شبه گلوکاگون که گیرنده GLP-1 را فعال می‌کند	دیابت نوع ۲	تجویز تزریقی	ناراحتی گوارش، سردرد، پانکراتیت
سیتاگلیپتین	مهارکننده دی پپتیدیل پپتیداز - ۴ (DPP-4) که GLP-1 و سایر اینکرتین‌ها را تجزیه می‌کند	دیابت نوع ۲	تجویز خوراکی	رینیت، عفونت مجاری تنفسی فوقانی، به ندرت واکنش‌های حساسیتی
آنالوگ آمیلین				
پرامیلینتید	آنالوگ آمیلین گیرنده آمیلین را فعال می‌کند	دیابت نوع ۱ و ۲	تجویز تزریقی	ناراحتی گوارشی، افت قند، سردرد
گلوکاگون				
گلوکاگون	گیرنده گلوکاگون را فعال می‌کند	افت قند شدید، مصرف دوز بالای بتا بلوکر	تجویز تزریقی	ناراحتی گوارشی، افت فشارخون
مهارکننده‌های SGLT2	مهار جذب کلیوی گلوکز از طریق SGLT2	دیابت نوع ۲	خوراکی	دیورز اسموتیک، عفونت‌های ژنیتال و مجرای ادراری
کاناگلیفلوزین				
دایاگلیفلوزین				

γ-PPAR: گیرنده گامای فعال شده - تکثیر کننده پراکسی زوم، PPAR: هم ناقل سدیم - گلوکز.

داروهای مؤثر بر حفظ تعادل (هومئوستاز) معدنی استخوان

کلسیم و فسفر که دو عنصر اصلی استخوان هستند. نه تنها، در استحکام مکانیکی اسکلت نقش دارند، در عملکرد سایر سلول‌های بدن هم نقش مهمی ایفا می‌کنند. بنابراین یک مکانیسم تنظیمی پیچیده جهت تنظیم دقیق هومئوستاز کلسیم و فسفر لازم است. هورمون پاراتیروئید (PTH) و ویتامین D و فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF 23)، عوامل اصلی در تنظیم هومئوستاز معدنی استخوان هستند (شکل ۲-۴۱). در حالیکه کلسی‌تونین، گلوکوکورتیکوئیدها و استروژن‌ها نقش ثانویه دارند. این هورمون‌ها یا داروها به همراه تعدادی داروهای غیرهورمونی در درمان اختلالات معدنی استخوان (مانند پوکی استخوان، بیماری پاز، راشی‌تیزم، استئومالاسی) به کار می‌روند.



۴۲-۱ و جدول ۱-۴۲). در استخوان، PTH با افزایش فعالیت استئوکلاست و استئوبلاست سبب افزایش بازچرخش استخوان می‌شود (شکل ۲B-۴۲). استئوکلاست‌ها، به طور مستقیم اثرشان را اعمال نمی‌کنند بلکه به دنبال تحریک آن‌ها توسط PTH، بخشی از عامل نکروز دهنده تومور (TNF) از خانواده سیتوکین به نام لیگاند RANK (RANKL) ساخته می‌شود که باعث تحریک فعالیت و تمایز پیش‌درآمدهای استئوکلاست‌های بالغ می‌شود. در غلظت‌های دایمی بالا نظیر آنچه در

عوامل تنظیم‌کننده هورمونی هومئوستاز معدنی استخوان

الف) هورمون پاراتیروئید

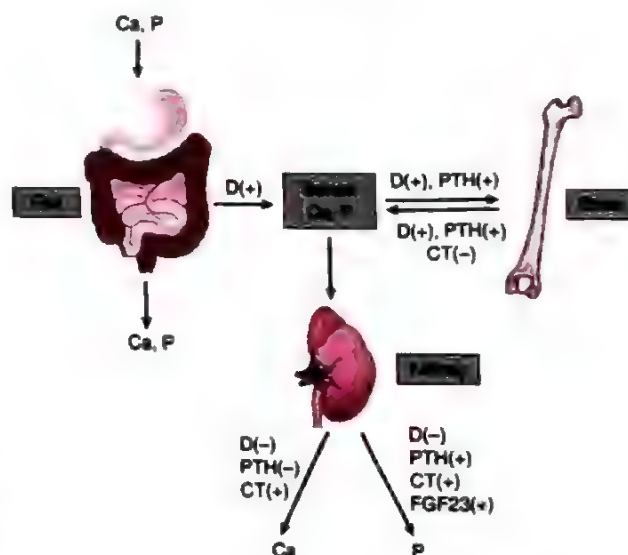
PTH (یک پپتید با ۸۴ اسیدآمین) بر گیرنده‌های غشایی متصل به پروتئین G اثر می‌کند و cAMP را در استخوان و سلول‌های توبولی کلیوی افزایش می‌دهد. در کلیه PTH مانع ترشح کلسیم شده، دفع فسفات را تسریع و تولید متابولیت‌های فعال ویتامین D را تحریک می‌کند (شکل

واژه‌های کلیدی

هیپرپاراتیروئیدیسم	افزایش PTH که با هیپرکلسمی، درد استخوانی، اختلالات شناختی و سنگ کلیوی مشخص می‌شود. بیماری اولیه حاصل اختلال عملکرد غده پاراتیروئید است. شایع‌ترین علت بیماری ثانویه، بیماری مزمن کلیوی است.
استئوبلاست	سلول استخوانی که به تشکیل استخوان کمک می‌کند.
استئوکلاست	سلول استخوانی که به جذب استخوان کمک می‌کند.
استئومالاسی	معدنی شدن غیرطبیعی استخوان در بالغین که ثانویه به کمبودهای تغذیه‌ای ویتامین D یا نقایص ارثی در تشکیل یا عملکرد متابولیت‌های فعال ویتامین D است.
استئوپروز	فقدان غیرطبیعی استخوان با افزایش احتمال شکستگی، تغییر شکل ستون مهره‌ها و خمیدگی قامت. استخوان باقیمانده از لحاظ بافت‌شناسی طبیعی است.
بیماری پاز	یک اختلال استخوان با منشأ نامشخص که مشخصه آن، تخریب بیش از حد استخوان و اختلال در ترمیم آن است. عوارض این بیماری عبارتند از: تغییر شکل استخوان، درد عضلانی-استخوانی، سنگهای کلیوی، و اختلال در عملکرد اعضا در اثر فشار مربوط به رشد بیش از حد استخوان.
ریکتر	معادل استئومالاسی است، اما در استخوان در حال رشد رخ می‌دهد.
لیگاند RANK	یک فاکتور رشد مشتق از استئوبلاست که فعالیت استئوکلاست و تمایز پیش‌ساز آن را تحریک می‌کند.

هیپرپاراتیروئیدیسم دیده می‌شود، برآیند اثر PTH بالا، افزایش جذب استخوان، هیپرکلسمی و هیپرفسفاتمی است. با این حال، دوزهای اندک و متناوب PTH سبب افزایش تشکیل استخوان می‌شوند و این موضوع اساس استفاده از تری‌پاراتاید^۱ که PTH نوترکیب است در درمان تزریقی استئوپروز نشان می‌دهد.

ساخت و ترشح PTH عمدتاً توسط غلظت سرمی کلسیم آزاد یونیزه تنظیم می‌شود؛ کاهش کلسیم آزاد یونیزه سبب افزایش آزادسازی PTH می‌شود. متابولیت‌های فعال ویتامین D، در تنظیم ترشح PTH با مهار ساخت PTH نقش ثانویه ایفا می‌کنند (شکل ۲۸-۴۲).



ب) ویتامین D

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است (شکل ۳-۴۲) که در پوست، تحت تأثیر اشعه فرابنفش از ۷-دهیدروکلوسترول ساخته می‌شود و یا به صورت طبیعی (از رژیم غذایی (ویتامین D₃، کله‌کلسیفرول^۲) یا شکل گیاهی (ویتامین D₂، ارگوکلسیفرول^۳) جذب می‌شود. متابولیت‌های فعال آن در کبد (۲۵ هیدروکسی ویتامین D یا

شکل ۱-۴۲. اثرات متابولیت‌های فعال ویتامین D (D)، هورمون پاراتیروئید (PTH) و کلسی‌تونین (CT) و فاکتور ۲۳ رشد فیبروبلاست (FGF23) بر متابولیسم کلسیم و فسفر. متابولیت‌های فعال ویتامین D جذب کلسیم را از روده و استخوان افزایش می‌دهند؛ PTH بازجذب استخوان را افزایش می‌دهد. متابولیت‌های ویتامین D و PTH، دفع ادراری کلسیم را کاهش می‌دهند. در حیوانات با کمبود ویتامین D، متابولیت‌های فعال ویتامین D یک افزایش خالص در معدنی‌سازی (مینرالیزاسیون) استخوانی با افزایش موجودی کلسیم و فسفر سرم تولید می‌کنند.

1- teriparatide

2- cholecalciferol

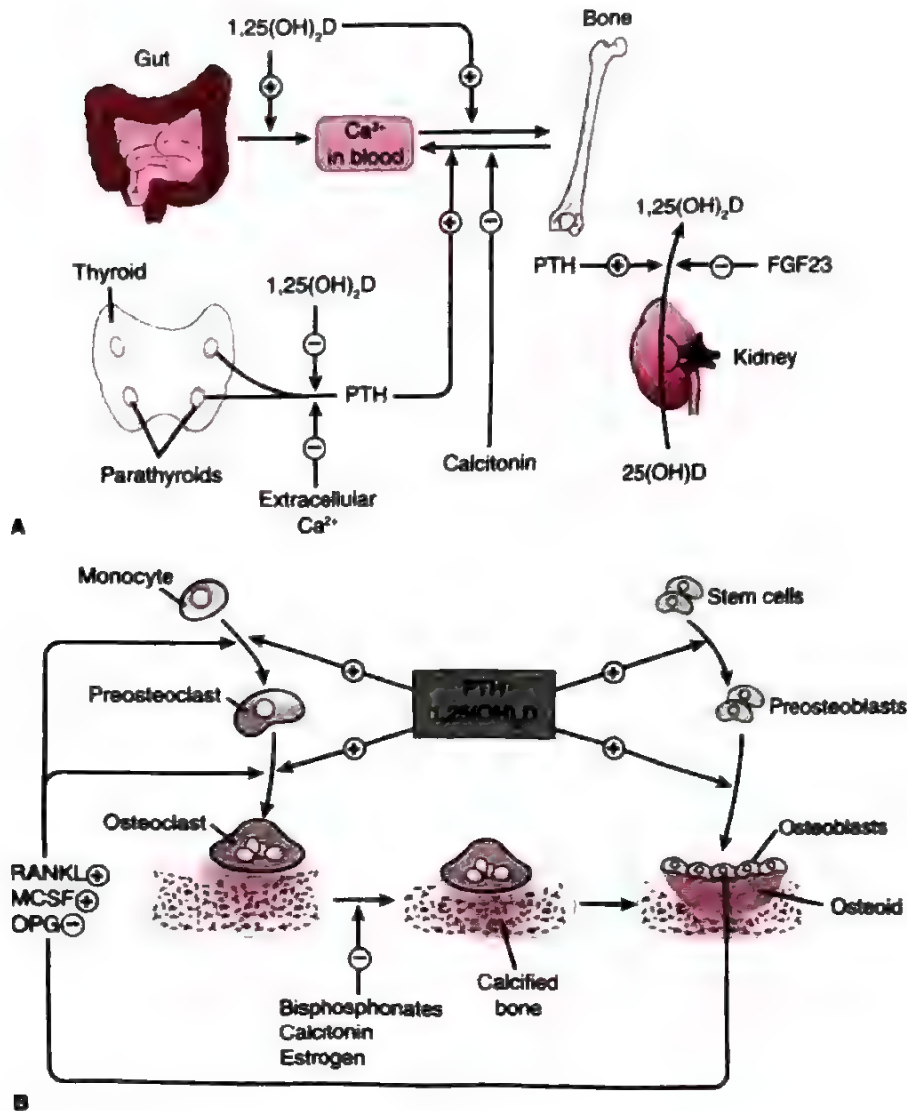
3- ergocalciferol

جدول ۱-۴۲. اثرات PTH و متابولیت‌های ویتامین D بر روده، کلیه و استخوان.

عضو	اثرات PTH	اثرات متابولیت‌های فعال ویتامین D
روده	افزایش غیرمستقیم جذب کلسیم و فسفر با افزایش سطح متابولیت‌های ویتامین D	افزایش جذب کلسیم و فسفات
کلیه	کاهش دفع کلسیم، افزایش دفع فسفات	افزایش بازجذب کلسیم و فسفات اما بدلیل اثراتش بر روده و استخوان، معمولاً باعث افزایش مقدار کلسیم دفع شده در ادرار می‌شود
استخوان	در غلظت بالا و مداوم PTH، تجزیه استخوان افزایش می‌یابد. دوزهای پایین و منقطع باعث افزایش تولید استخوان می‌شود.	اثرات مستقیم آنها باعث افزایش تجزیه استخوان می‌شود، اثر غیرمستقیم آنها افزایش معدنی‌شدن استخوان بعلت افزایش در دسترس بودن کلسیم و فسفات می‌باشد.
اثر خالص بر سطح سرمی	افزایش سطح سرمی کلسیم و کاهش سطح سرمی فسفات	افزایش سطح سرمی کلسیم و فسفات

کلسی‌فدیول^۱) و کلیه (۱۰۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D یا کلسی‌تریول^۲ به همراه دیگر متابولیتها) تشکیل می‌شوند. ساخت کلیوی متابولیت فعال ویتامین D توسط PTH و فاکتور ۲۳ رشد فیبروبلاست (FGF23) - فاکتوری که توسط استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها تولید می‌شود - ساخت کلیوی ۱، ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D₂ توسط فسفات، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و متابولیت‌های ویتامین D مهار می‌شود (شکل ۲-۴۱). عملکرد متابولیت‌های ویتامین D به واسطه فعال شدن یکی یا احتمالاً خانواده‌ای از گیرنده‌های هسته‌ای که تنظیم‌کننده بیان ژن هستند، صورت می‌پذیرد. متابولیت‌های فعال ویتامین D سبب افزایش خالص غلظت سرمی کلسیم و فسفات به دنبال افزایش جذب روده‌ای و استخوانی و کاهش ترشح کلیوی آنها می‌گردند (شکل ۱-۴۲، جدول ۱-۴۲). از آنجا که اثر این متابولیتها در دستگاه گوارش و استخوان بیشتر از اثر آنها در کلیه است، سبب افزایش کلسیم ادرار می‌شوند. متابولیت‌های فعال ویتامین D، برای معدنی شدن طبیعی استخوان موردنیاز می‌باشند و کمبود آنها در استخوانهای در حال رشد کودکان و نوجوانان سبب راشی‌تیس و در بزرگسالان سبب استئومالاسی می‌شود. متابولیت‌های ویتامین D با افزایش کلسیم سرم به طور مستقیم و غیرمستقیم ترشح PTH را مهار می‌کنند.

ویتامین D و متابولیتها، و نیز مشتقات صناعی آن، در درمان کمبود ویتامین D از جمله کمبود تغذیه‌ای آن، استئودیسτροφی روده‌ای، بیماری مزمن کلیوی یا کبدی، هیپوپاراتیروئیدیسم و سندرم نفروتیک به کار می‌روند. این ترکیبات به همراه مکمل‌های کلسیم، در پیشگیری و درمان استئوپروز زنان و مردان مسن به کار می‌روند. ترکیبات موضعی در پسروریازیس که یک اختلال پوستی هیپرپرولیفراتیو است، به کار می‌روند. دو شکل از ویتامین D - کله‌کلسیفرول و ارگوکلسیفرول - به صورت خوراکی در دسترس هستند و معمولاً به فرآورده‌های لبنی و سایر غذاها اضافه می‌شوند. در بیمارانی که فعال‌سازی ویتامین D در آنها مختل است (بیماری مزمن کلیوی، بیماری کبد، هیپوپاراتیروئیدیسم)، شکل فعال ویتامین D از جمله کلسی‌تریول موردنیاز است. در درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه به علت بیماری مزمن کلیوی، کلسی‌تریول از سطوح PTH می‌کاهد، هیپوکلسمی را اصلاح می‌کند و بیماری استخوان را بهبود می‌بخشد اما در عین حال می‌تواند با اثر مستقیم بر مکانیسم‌های تنظیم کلسیم و فسفات در روده، استخوان و کلیه، موجب هیپرکلسمی و افزایش دفع ادراری کلسیم شود. اشکال متعدد ویتامین D فعال که در موارد



شکل ۲-۴۲. تعاملات هورمونی کنترل کننده هومئوستاز معدنی استخوان. (الف) ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، که تحت تأثیر هورمون پاراتیروئید (PTH) در کلیه تولید می‌شود و هورمون ۲۳ رشد فیبروبلاست (FGF23) که جذب روده‌ای کلسیم و فسفات را تحریک می‌کند و در افراد مبتلا به کمبود ویتامین D باعث تشکیل استخوان می‌شود. کلسی‌تونین، بازجذب استخوانی را مهار و در حالی که PTH آن را تحریک می‌کند. کلسیم خارج سلولی و ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D تولید PTH را مهار می‌کند. (ب) PTH و ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D تشکیل و جذب استخوانی را تنظیم می‌سازند و این به خاطر فعال شدن تمایز پیش‌سازها و تحریک تولید فاکتورهای سیگنال‌دهنده از جمله لیگاند (RANKL)، فاکتور تحریک‌کننده کلونی ماکروفاژ (MCSF) و استئوپروئکتین توسط استئوبلاست‌ها می‌باشد.

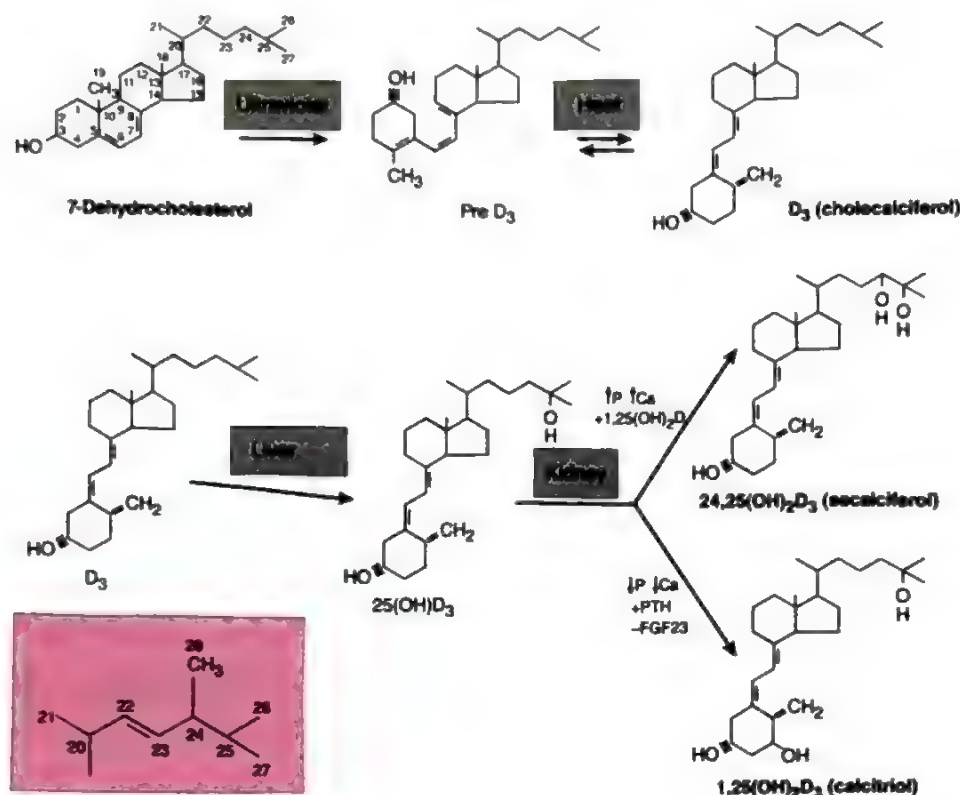
به کلسی‌تریول، هیپرکلسمی و در بیماران با عملکرد طبیعی کلیه هیپرکلسمیوریای کمتری ایجاد می‌کنند. دوکسرکلسی‌فرول خوراکی و تزریقی و پاری‌کلسیتول برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی مورد تأیید قرار گرفته‌اند. کلسی‌پوترین (کلسی‌پوتریول)

خطر اندک هیپرکلسمی، به طور انتخابی مانع تشکیل PTH می‌شوند، تولید گشته‌اند. ۱- آلفا هیدروکسی ویتامین D₂ (دوکسرکلسی‌فرول^۱) یک پیش‌دارو است که در کبد به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌شود در حالی که ۱۹- نور ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D₂ (پاری‌کلسیتول^۲) و کلسی‌پوترین^۳ (کلسی‌پوتریول) آنالوگهای کلسی‌تریول محسوب می‌شوند. همه اینها نسبت

1- doxercalciferol

2- paricalcitol

3- calcipotriene



شکل ۳-۴۲. تبدیل ۷-دهیدروکسی کلسترول به ویتامین D₃ و متابولیسم ویتامین D₃ به ۱ و ۲۵-دهیدروکسی ویتامین D₃ [۲۴ و ۲۵(OH)₂D₃] و به ۲۴ و ۲۵-دهیدروکسی ویتامین D₃ [۲۴ و ۲۵(OH)₂D₃] و به ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D₂ و ۲۴ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D₂ متابولیزه می شود، قرار می گیرد. در انسان، ویتامین D₂ و D₃ اثرات و قدرت یکسانی دارند، بنابراین در متن اصلی بدون زیرنویس آورده شده اند (به جای ویتامین D₂ و D₃ به طور کلی ویتامین D نوشته می شود).

ساخته می شود. این هورمون، جذب استخوان و کلسیم و فسفر سرم را کاهش می دهد و ترشح کلیوی این املاح را مهار می نماید (شکل ۱-۴۲). در ابتدا، تشکیل استخوان مختل نمی شود، ولی در نهایت هم تشکیل و هم جذب کاهش می یابد. کلسیونین در اختلالاتی به کار می رود که کاهش سریع کلسیم سرم مدنظر باشد (مانند بیماری پاژه، هیپرکلسمی). کاربرد کلسیونین برای درمان استئوپروز تأیید شده، و نشان داده شده که باعث افزایش توده استخوانی و کاهش شکستگی های ستون فقرات می شود. با این حال کلسیونین به اندازه تری پاراتاید یا بیس فسفونات ها مؤثر نمی باشد. اگرچه کلسیونین انسانی در دسترس است، در اغلب بیماران از کلسیونین قزل آلا استفاده می شود، زیرا نیمه عمر طولانی تر و قدرت بیشتر دارد. کلسیونین از راه

به عنوان درمان موضعی پسوریازیس به کار می رود. به کارگیری این داروها و سایر آنالوگها در درمان بدخیمی های گوناگون و اختلالات التهابی مورد بررسی قرار گرفته است. عارضه اصلی مصرف مزمن ویتامین D یا متابولیت های فعال آن، هیپرکلسمی، هیپر فسفاتمی و هیپرکلسیوری است.

پ) فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23)
FGF23 توسط استئوسیت ها در استخوان ترشح می شود و تولید 1,25(OH)₂D را بازجذب فسفر در کلیه را مهار می کند. به عنوان دارو به کار نمی رود.

ت) کلسیونین
کلسیونین یک هورمون پپتیدی است که در غده تیروئید

تزریقی یا اسپری بینی تجویز می‌شود.

ث) استروژن‌ها

استروژن‌ها و تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (داروهای SERM مانند رالوکسیفن) می‌توانند از استئوپروز در زنان یائسه پیشگیری کنند یا آن را به تعویق اندازند (فصل ۴۰). مکانیسم اثر آنها ممکن است مهار جذب استخوان به وسیله PTH باشد (شکل ۲۸-۴۲).

ج) گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها (فصل ۳۹) می‌توانند ماده معدنی استخوان را کاهش دهند. در نتیجه، تجویز سیستمیک این داروها، یک علت شایع استئوپروز در بزرگسالان است. با این حال، این هورمون‌ها در درمان میان‌مدت هیپرکلسمی مؤثر هستند.

حفظ مهارت: دیورتیک‌ها و کلسم

(فصل ۱۵ را ببینید)

کلیه تنظیم‌کننده کلیدی غلظت کلسم سرم است. دیورتیک‌های متعددی بر کلسم تعقیه شده از کلیه تأثیر می‌گذارند.

۱. کدام دو نوع دیورتیک اثرات متضاد بر غلظت کلسم دارند؟

۲. کدام مکانیسم‌ها مسؤول اثرات متضاد آنها هستند؟

۳. اهمیت بالینی این اثرات چیست؟

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

شامل اثر بر تولید ویتامین D و جذب کلسیم از دستگاه گوارش و اثر مستقیم بر استئوکلاست‌ها از جمله مهار فارنسیل پیروفسفات سنتاز - آنزیم کلیدی بقای استئوکلاست - می‌باشد. بیس فسفونات‌ها در درمان هیپرکلسمی در برخی از بدخیمی‌ها و درمان بیماری پازه به کار می‌روند. درمان بلندمدت با بیس فسفونات‌ها غالباً برای درمان و جلوگیری از همه اشکال پوکی استخوان به کار می‌رود. بیس فسفونات‌ها تراکم استخوان را افزایش داده و از میزان شکستگی‌ها می‌کاهند.

پامیدرونات، زولندرونیک اسید یا اتیدرونات در درمان تزریقی هیپرکلسمی ناشی از بیماری پازه و بدخیمی‌ها به کار می‌روند. اتیدرونات و سایر بیس فسفونات‌هایی که فهرست آنها آورده شده به صورت درمان خوراکی در دسترس می‌باشند. فراهمی‌زیستی خوراکی بیس فسفونات‌ها اندک است (کمتر از ۱۰٪) و غذا جذب آنها را مختل می‌کند. استئوپروز با بیس فسفونات‌ها به صورت تجویز روزانه خوراکی (آلندرونات، رسیدرونات، ایباندرونات)، هفتگی (رسیدرونات، آلندرونات)، ماهیانه (ایباندرونات)، تزریق فصلی (ایباندرونات) یا انفوزیون سالانه (زولیدرونات) درمان می‌شود. عارضه اصلی دوزهای اندک بیس فسفونات‌های مورد استفاده در درمان استئوپروز، تحریک معده و مری است. به منظور کاهش تحریک گوارشی، به بیماران توصیه می‌شود که دارو را با آب فراوان مصرف کنند و از وضعیت‌هایی که باعث ایجاد رفلاکس مری می‌شوند، اجتناب کنند، دوزهای بالاتر بیس فسفونات‌های مورد استفاده در درمان هیپرکلسمی، با نارسایی کلیه و نکرور استخوان فک همراه‌اند.

ب) داروهای مهارکننده لیگاند Rank (RANKL)

دنوزوماب^۸ نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که به RANKL متصل می‌شود و از اثر آن جلوگیری می‌کند. این دارو، تولید و عملکرد استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند. دنوزوماب حداقل به اندازه بیس فسفونات‌ها در مهار جذب استخوان، مؤثر است و می‌توان از آن برای درمان پوکی

عوامل غیرهورمونی

الف) بیس فسفونات‌ها

بیس فسفونات‌ها (آلندرونات^۱، اتیدرونات^۲، ایباندرونات^۳، پامیدرونات^۴، رسیدرونات^۵، تیلودرونات^۶ و زولندرونیک اسید^۷)، ترکیبات پلی فسفاتی آلی با زنجیره کوتاه هستند که جذب و تشکیل استخوان را با اثر بر بلور هیدروکسی آپاتیت، کاهش می‌دهند. بیس فسفونات‌ها، اثرات سلولی پیچیده دیگری نیز دارند که

- 1- alendronate
- 3- ibandronate
- 5- risedronate
- 7- zoledronic acid

- 2- etidronate
- 4- pamidronate
- 6- tiludronate
- 8- denosumab

استخوان پس از یائسگی استفاده نمود.

دنوزوماب بصورت زیرجلدی هر ۶ ماه تزریق می‌شود تا از بروز عوارض گوارشی آن جلوگیری گردد. بنظر می‌رسد این دارو بخوبی تحمل می‌شود اما بدلیل نقش RANKL در پاسخ ایمنی، ممکن است خطر ابتلا به عفونت افزایش یابد.

پ) مقلدهای کلسیم

سیناکلست^۱، با فعال کردن گیرنده حسی کلسیم در غده پاراتیروئید، PTH را کاهش می‌دهد. این دارو برای درمان خوراکی هیپرپاراتیروئیدی ثانویه ناشی از بیماری مزمن کلیوی و درمان هیپرکلسمی در بیماران مبتلا به کارسینوم پاراتیروئید به کار می‌رود. عارضه این دارو هیپوکلسمی، و بیماری آدینامیک استخوان است بیماری‌ای که به شدت فعالیت سلولهای استخوانی را کاهش می‌دهد.

ت) فلوراید

غلظت مناسب یون فلوراید موجود در آب آشامیدنی یا موجود در خمیر دندان طبق شواهد محکمی می‌تواند مانع پوسیدگی دندانها شود. تماس مزمن با این یون به ویژه در غلظتهای بالا، سبب ساخت استخوان جدید می‌شود. با این حال هنوز مشخص نشده که این استخوان از نظر قدرت، مشابه استخوان طبیعی هست یا خیر. کارآزمایی‌های بالینی در مورد فلوراید روی بیماران مبتلا به استئوپروز، کاهش شکستگی را نشان نداده است. عارضه حاد فلوراید (معمولاً به علت خوردن سم مرگ موش)، با علائم گوارشی و عصبی همراه است.

ث) سایر داروهای مؤثر بر سطح سرمی کلسیم و فسفات

استرونیسیوم رانلات^۲، یک ترکیب یونی آلی با ۲ اتم استرونیسیوم است که برنامه مرگ سلولی استئوکلاست را اصلاح می‌کند و باعث افزایش شاخص‌های تشکیل استخوان می‌شود. این دارو در اروپا، جهت درمان استئوپروز، مصرف می‌شود. **نیتترات گالیوم**، در درمان هیپرکلسمی به دنبال بدخیمی‌ها و احتمالاً بیماری پازه مؤثر است. این دارو با مهار جذب استخوان عمل می‌کند. به منظور جلوگیری از عوارض کلیوی، لازم است بیماران به خوبی هیدراته شوند و برون‌ده کلیوی خوبی داشته باشند. آنتی‌بیوتیک

پلیکامایسین^۳ (میترامایسین)، برای کاهش کلسیم سرم و جذب استخوان در بیماری پازه و هیپرکلسمی به کار رفته است. به علت خطر جدی عوارض آن (از جمله ترومبوسیتوپنی، خونریزی، آسیب کبد و کلیه)، پلیکامایسین تنها برای درمان کوتاه مدت هیپرکلسمی شدید به کار می‌رود. دیورتیک‌های متعدد به ویژه انواع تیازیدی و فوروزماید، بر سطح کلسیم سرم و ادرار اثر می‌گذارند (پاسخ پرسش را ببینید). **سولامر^۴**، ژل متصل‌شونده به فسفات، به همراه مکمل‌های کلسیم و محدودیت فسفات رژیم غذایی، برای درمان هیپرفسفاتی که عارضه شایع نارسایی کلیه است، هیپوپاراتیروئیدیسم و مسمومیت با ویتامین D به کار می‌رود.

سوالات

۱. کدام دارو به طور معمول به منظور جلوگیری از راشی‌تیس‌م کودکان و استئومالاسی بالغین به مکمل‌های کلسیم و شیر اضافه می‌شود؟

الف) کوله‌کلسیفرول

ب) کلسی‌تریول

ج) نیتترات گالیوم

د) سولامر

ه) پلیکامایسین

۲. کدام دارو برای درمان هیپرکلسمی در بیماری پازه مفیدتر است؟

الف) فلوراید

ب) هیدروکلروتیازید

ج) پامیدرونات

د) رالوکسیفن

ه) تری‌پاراتاید

۳. متابولیت‌های فعال ویتامین D با اثر بر گیرنده‌های هسته، کدام یک از موارد زیر را ایجاد می‌کنند؟

الف) کاهش جذب کلسیم از استخوان

ب) افزایش تولید PTH

ج) افزایش تولید کلیوی اریتروپوئیتین

د) افزایش جذب کلسیم از دستگاه گوارش

ه) کاهش غلظت فسفات سرم

۴. یک خانم ۵۹ ساله به جهت ارزیابی استئوپنی به کلینیک شما ارجاع می‌شود. تشخیص او فیبروز سیستمیک (CF) با شروع در بزرگسالی است. او با پردنیزولون ۲ بار در گذشته به علت تشدید CF درمان شده است. از زمان یائسگی در سن ۵۲ سالگی، وی بارالوکسیفن جهت پیشگیری از استئوپروز درمان می‌شود. هم‌چنین مکمل ویتامین و کلسیم روزانه نیز دریافت می‌کند بررسی دانسیته معدنی استخوانی او برای مهره‌های کمری امتیاز T (۱/۶-) و برای گردن ران چپ ۲/۲- و برای لگن چپ ۱/۶- را نشان داد. کدام داروی زیر می‌تواند برای کاهش خطر شکستگی از طریق تحریک تولید استخوان در این بیمار استفاده شود؟

- الف) کوله‌کلسیفرول
- ب) ارگوکلسیفرول
- ج) فورزماید
- د) تاموکسیفن
- ه) تری‌پاراتاید

۷-۵: در یک زن یائسه ۵۸ ساله، اسکن DEXA^۱ استخوان برای تعیین تراکم ماده معدنی در استخوان‌های هیپ، مهره‌های کمری و گردن استخوان ران انجام شده است. این تست، کاهش شدید تراکم معدنی استخوان را در تمام مناطق نشان می‌دهد.

۵. مصرف درازمدت کدام یک از داروهای زیر می‌تواند عامل استئوپروز در این زن باشد؟

- الف) لوواستاتین
- ب) متفورمین
- ج) پردنیزون
- د) پروپرانولول
- ه) دیورتیک‌های تیازیدی

۶. پزشک تجویز آلدرونتات خوراکی را در این بیمار آغاز می‌کند و به او توصیه می‌کند که دارو را همراه با آب فراوان بنوشد و حداقل به مدت ۳۰ دقیقه بعد از آن دراز نکشد. این توصیه‌ها برای کاهش احتمال کدام عارضه است؟

- الف) سنگ کیسه صفرا
- ب) اسهال

ج) یبوست

د) ازوفازیت اروزو

ه) کم‌خونی بدخیم

۷. وضعیت بیمار با آلدرونتات به خوبی قابل کنترل نبود، لذا درمان با اسپری بینی حاوی پروتئین مهارکننده جذب استخوان آغاز شد. این دارو کدام مورد می‌باشد؟

- الف) کلسی‌تونین
- ب) کلسی‌تریول
- ج) سیناکلست
- د) کورتیزول
- ه) تری‌پاراتاید

۱۰-۸: یک مرد ۶۷ ساله به علت بیماری مزمن کلیه دچار افزایش غلظت سرمی PTH و کاهش غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D شده است. بیمار با ارگوکلسیفرول به خوبی درمان شد. متأسفانه بیماری کلیوی پیشرفت کرد و وی به دیالیز نیاز پیدا کرد و غلظت PTH سرم نیز واضحاً افزایش یافت.

۸. دارویی که غلظت PTH را در این بیمار بیش از بقیه کاهش می‌دهد، کدام است؟

- الف) کلسی‌تریول
- ب) کله‌کلسیفرول
- ج) فورسماید
- د) نیترات گالیوم
- ه) ریسدرونات

۹. با این که درمان دارویی در کاهش غلظت PTH سرم مؤثر بوده است، بیمار دچار حملات متعدد هیپرکلسمی شده است. بیمار به منظور سرکوب PTH و کاهش خطر هیپرکلسمی تحت درمان با آنالوگ ویتامین D قرار گرفت.

- الف) کلسی‌تریول
- ب) کله‌کلسیفرول
- ج) فورسماید
- د) پاری‌کلسیتول
- ه) ریسدرونات

۱۰. در درمان چنین بیمارانی که به علت بیماری مزمن کلیوی دچار هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه هستند، سیناکلست جایگزین داروهای حاوی ویتامین D است. سیناکلست چگونه سبب کاهش PTH می‌شود؟

افزایش می‌دهد. در طی ۶ ماه سبب افزایش خالص استخوان می‌شود. تری‌پاراتید نباید بیش از ۲ سال به علت خطر استئوسارکوم استفاده شود. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. تجویز درازمدت گلوکوکورتیکوئیدها (مانند پردنیزون)، تراکم معدنی استخوان را کاهش و خطر شکستگی‌ها را افزایش می‌دهد. سایر داروها بر استخوان یا کلسیم سرم اثر ندارند. پاسخ گزینه "ج" است.

۶. تجویز خوراکی بیس‌فسفونات‌ها (مانند آلدرونات) ممکن است تحریک معده و مری ایجاد کند. برای کاهش این خطر، بیمار باید آب کافی مصرف کند و تا ۳۰ دقیقه بعد از مصرف دارو، دراز نکشد. پاسخ گزینه "د" است.

۷. کلسی‌تونین یک هورمون پپتیدی است که مانع جذب استخوانی می‌شود. کلسی‌تونین قزل‌آلا به صورت اسپری بینی یا تزریقی موجود است. پاسخ گزینه "الف" است.

۸. در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی که نیازمند دیالیز هستند، اختلال تولید متابولیت‌های فعال ویتامین D به همراه سطوح سرمی بالای فسفات به علت نارسایی کلیه، سبب هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شود. متابولیت‌های فعال ویتامین D (کلسی‌تریول) به طور مستقیم بر پاراتیروئید اثر کرده و تولید PTH را مهار می‌کنند. کوله‌کلسیفرول که شکلی از ویتامین D است، در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته کلیوی که قادر به ساخت مقادیر کافی ویتامین D فعال نیستند، مفید واقع نمی‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.

۹. پاری‌کلسیتریول یک آنالوگ ۱،۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ (کلسی‌تریول) است که PTH سرم را تا حدی که به ندرت سبب هیپرکلسمی شود، پایین می‌آورد. اساس مولکولی این عمل انتخابی به خوبی شناخته نشده است اما در درمان هیپرپاراتیروئیدیسم و پسوریازیس مؤثر است. پاسخ گزینه "د" است.

۱۰. سیناکلست عضوی جدید از داروهای تحریک‌کننده گیرنده کلسیم در سلولهای پاراتیروئید است. هنگامی که گیرنده کلسیم با سیناکلست یا کلسیم آزاد یونیزه فعال شود سبب فعال شدن مسیری می‌شود که ساخت و آزاد شدن PTH را سرکوب می‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.

الف) فعال کردن گیرنده استروئیدی مهارکننده بیان ژن PTH

ب) فعال کردن گیرنده حسی کلسیم در سلولهای پاراتیروئید

ج) فعال کردن ناقل‌های دستگاه گوارش که در جذب کلسیم دخالت دارند.

د) القای آنزیمهای کبدی که ویتامین D₃ را به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D₃ تبدیل می‌کنند.

ه) مهار فارنسیل پیروفسفات سنتاز موجود در استئوکلاستها

پاسخ‌ها

۱. دو شکل ویتامین D - کله‌کلسیفرول و ارگوکلسیفرول - بطور رایج به مکمل‌های کلسیم و لبنیات اضافه می‌شوند. کلسی‌تریول، متابولیت فعال ۱،۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ است که از کمبود ویتامین D جلوگیری کرده و به صورت خوراکی وجود دارد. با این حال، چون در مکانیسم پیچیده تنظیم درونزاد متابولیت‌های فعال ویتامین D شرکت نمی‌کند، مصرف وسیع آن روش مناسبی محسوب نمی‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.

۲. بیماری پازه با تحلیل وسیع استخوان، تشکیل اندک استخوان و هیپرکلسمی همراه است. بیس‌فسفونات‌ها و کلسی‌تونین خط اول درمان می‌باشند. پامیدرونات یک بیس‌فسفونات قوی است که به صورت تزریقی برای درمان هیپرکلسمی مورد استفاده قرار می‌گیرد. پاسخ گزینه "ج" است.

۳. متابولیت‌های فعال ویتامین D با افزایش جذب کلسیم و فسفات از دستگاه گوارش، افزایش برداشت از استخوان، و کاهش دفع کلیوی هر دو الکترولیت، سطح سرمی کلسیم و فسفات را افزایش می‌دهند. متابولیت‌های فعال ویتامین D، ساخت PTH را بیشتر از اینکه تحریک کنند، مهار می‌کنند. پاسخ گزینه "د" است.

۴. کوله‌کلسیفرول و ارگوکلسیفرول پیش‌سازهای ویتامین D هستند. فورزماید یک دیورتیک قوس هنله است که سبب افزایش دفع کلسیم می‌شود. تاموکسیفن یک SERM است اما برای استخوان در مقایسه با رالوکسیفن کمتر انتخابی است. تری‌پاراتید تشکیل و جذب استخوان را

باسخ حفظ مهارت: دیورتیک‌ها و کلسیم

(فصل ۱۵ را ببینید)

۱. دیورتیک‌های قوس هنله (مانند فوروزماید) و دیورتیک‌های تیازیدی، اثرات متضاد بر غلظت ادراری کلسیم دارند. دیورتیک‌های قوس هنله غلظت ادراری کلسیم را افزایش و تیازیدها، کلسیم ادرار را کاهش می‌دهند.
۲. دیورتیک‌های قوس هنله، ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ را در غشاء رأسی بازوی صعودی ضمیم قوس هنله (شکل ۳-۱۵) مهار می‌کنند. در شرایط طبیعی، این ناقل، پتانسیل مثبت لومن را حفظ می‌کند تا بازجذب Ca^{2+} و Mg^{2+} تسهیل شود. هرگاه این ناقل توسط دیورتیک‌های قوس هنله مهار گردد، بار مثبت لومن کاهش می‌یابد، مقدار بیشتری Ca^{2+} و Mg^{2+} در مایع توبولی باقی می‌ماند و به مقدار کمتری به خون باز می‌گردد. در توبول پیچیده ریتال، Ca^{2+} فعالانه جذب می‌شود که حاصل عملکرد هماهنگ کانال کلسیم رأسی و مبادله کننده $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ قاعده‌ای - جانبی است (شکل ۳-۱۵). این سیستم تحت کنترل هورمون پاراتیروئید است. هرگاه دیورتیک‌های تیازیدی، ناقل Na^+/Cl^- را در سلول‌های مغروش کننده توبول پیچیده ریتال مهار کنند، غلظت سرم در داخل این سلول‌ها افزایش می‌یابد. در نتیجه، تبادل $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ در سطح قاعده‌ای - جانبی افزایش می‌یابد که به نوبه خود، نیروی قوی‌تری برای عبور Ca^{2+} از کانال‌های کلسیم ایجاد می‌کند. به این ترتیب، جذب کلسیم افزایش می‌یابد.
۳. در افراد مبتلا به هیپرکلسمی، تجویز دیورتیک‌های قوس هنله، به همراه سالین، دفع کلسیم را افزایش می‌دهد و به کاهش کلسیم سرم کمک می‌کند. در افرادی که عملکرد تنظیمی مناسبی دارند، افزایش جذب کلسیم توسط تیازیدها، تأثیر ناچیزی بر کلسیم سرم دارد، زیرا در استخوان و روده باقی می‌ماند. با این حال، تیازیدها ممکن است هیپرکلسمی را در افراد مبتلا به اختلال در تنظیم کلسیم (مثلاً در اثر هیپریپاراتیروئیدی، سارکوئیدوز، کارسینوم) نمایان سازند. همچنین دیورتیک‌های تیازیدی در افرادی تجویز می‌شوند که به دلیل هیپرکلسمی ایدروپاتیک در معرض تشکیل سنگ کلیه هستند. در چنین افرادی، باید قبل از آغاز تجویز تیازید، هیپریپاراتیروئیدی اولیه را رد کرد.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- تنظیم‌کننده‌های اصلی و فرعی هومئوستاز معدنی استخوان را ذکر کنید.
- مسیر و محل تشکیل ۱،۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D را شرح دهید.
- استفاده‌های بالینی و اثرات اشکال اصلی ویتامین D و متابولیت‌های فعال آن را با هم مقایسه کنید.
- مهم‌ترین اثرات هورمون پاراتیروئید و ویتامین D را بر روده، کلیه و استخوان شرح دهید.
- عوامل مورد استفاده در درمان هیپرکلسمی و استئوپروز را توضیح دهید.
- اثرات استروئیدهای آدرنال و گونادی را بر ساختمان استخوان و تأثیر دیورتیک‌ها را بر سطح کلسیم سرم توضیح دهید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای مؤثر بر متابولیسم معدنی استخوان

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
آنالوگ‌ها و متابولیت‌های ویتامین D				
کله‌کلسیفرول، ارگوکلسیفرول	تنظیم رونویسی ژن از طریق گیرنده ویتامین D برای ایجاد اثرات توضیح داده شده در جدول ۱-۴۲	کمبود ویتامین D	تجویز خوراکی؛ برای تبدیل آن به اشکال فعال، به متابولیسم کبدی یا کلیوی نیاز است	هیپرکلسمی، هیپر فسفاتمی، هیپرکلسیوری
<p>کلسی تریول: مورد استفاده برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم در بیماران دچار بیماری مزمن کلیه و برای درمان هیپوکلسمی در بیماران دچار هیپوپاراتیروئیدیسم؛ توجه کنید که این دارو به شکل فعال است و نیازی به متابولیسم ندارد.</p> <p>دوکسرکلسیفرول (۱-هیدروکسی ویتامین D₃): مورد استفاده برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران دچار بیماری مزمن کلیه</p> <p>پاراکلسیتول: یک آنالوگ کلسی تریول مورد استفاده برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران دچار بیماری مزمن کلیه</p> <p>کلسی پوترین: یک آنالوگ کلسی تریول تأیید شده برای درمان پسوریازیس</p>				
بیس فسفونات‌ها				
آلندرونات	فعالیت استئوکلاست‌ها را سرکوب می‌کند و بازجذب استخوان را مهار می‌کند.	پوکی استخوان، بیماری پاژه	تجویز خوراکی روزانه یا هفتگی	استخوان غیرپویا، تحریک مری، نکروز استخوان فک (به ندرت)
ریسدرونات، ایپاندرونات، پامیدرونات، زولدرونات؛ مشابه آلندرونات				
آنالوگ هورمون پاراتیروئید (PTH)				
تری پاراتاید	به واسطه گیرنده‌های PTH برای ایجاد یک افزایش خالص در تشکیل استخوان فعالیت می‌کند.	پوکی استخوان	تزریق زیرجلدی	هیپرکلسمی، هیپرکلسیوری؛ استئوسارکوما در حیوانات آزمایشگاهی
کلسی‌تونین				
کلسی‌تونین	به واسطه گیرنده‌های کلسی‌تونین، بازجذب استخوانی را مهار می‌کند.	پوکی استخوان	تزریق زیرجلدی یا درون بینی	رینیت با مصرف اسپری بینی

جدول خلاصه دارویی: داروهای مؤثر بر مقابولیسیم معدنی استخوان (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (فصل ۴۰)				
رالوکسیفن	اثر آگونیست استروژن در استخوان؛ اثرات آنتاگونیست استروژن در پستان و آندومتر	پوکی استخوان در زنان یائسه	تجویز خوراکی	حملات برافروختگی، ترومبوآمبولیسم
مهارکننده لیگاند Rank (RANKL)				
دنوزوماب	اتصال به RANKL و جلوگیری از تحریک استئوکلاست‌ها و تمایز و عملکرد استئوکلاست‌ها	پوکی استخوان	تجویز زیرجلدی هر ۶ ماه	احتمال افزایش خطر عفونت
مقلدهای کلسیم				
سیناکلست	گیرنده حسگر به کلسیم را فعال می‌کند	هیپرپاراتیروئیدیسم	تجویز خوراکی	تهوع، هیپوکلسمی، استخوان غیرپویا

بخش ۸ داروهای ضد میکروبی

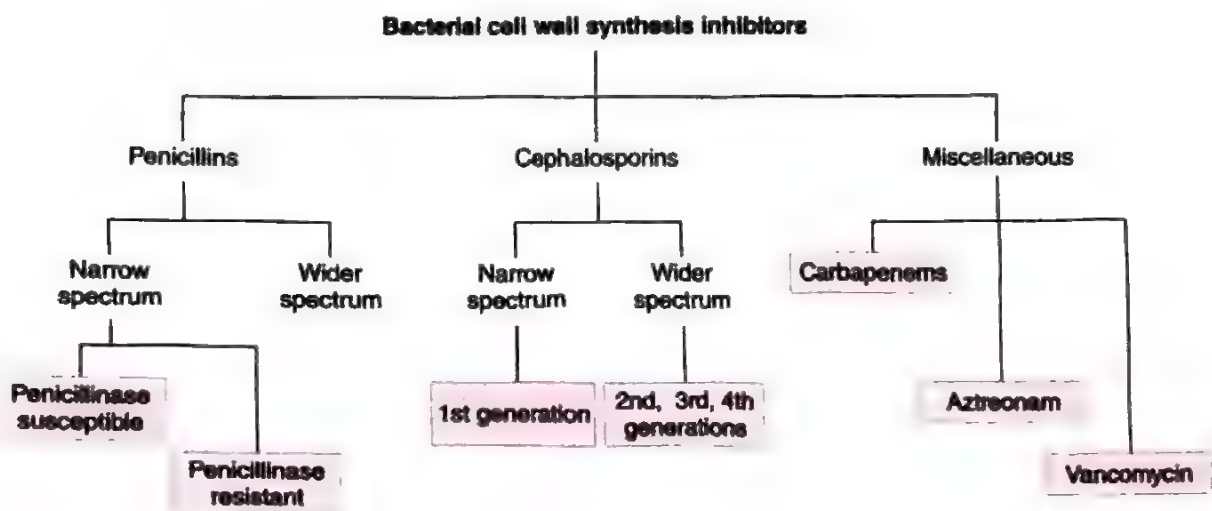
مقدمه داروهای ضد میکروبی

ظهور مقاومت میکروبی، یک چالش همیشگی در برابر استفاده از آنتی بیوتیک ها است. میکروب ها با چند مکانیسم در برابر مهارکننده های ساخت دیواره سلولی مقاوم می شوند، از جمله تولید آنزیم های غیرفعال کننده آنتی بیوتیک، تغییر در ساختمان گیرنده های هدف، افزایش خروج دارو از باکتری توسط ناقلین، کاهش نفوذپذیری غشاء سلولی میکروب ها به

آنتی بیوتیک ها. روش های مقابله با مقاومت میکروبی عبارتند از: تجویز داروی کمکی که می تواند از غیرفعال شدن آنتی بیوتیک جلوگیری کند، تجویز هم زمان چند آنتی بیوتیک، ساخت مشتقات شیمیایی جدید (و اغلب پرهزینه) از آنتی بیوتیک های موجود، و تلاش برای اجتناب از تجویز بی مورد یا غلط آنتی بیوتیک ها.

آنتی بیوتیکهای بتالاکتام و سایر مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی

پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها، مهم‌ترین آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که ساخت دیواره سلولی باکتری را مهار می‌کنند. این داروها را بتالاکتام می‌نامند که این به دلیل یک حلقه چهار عضوی است که در تمام آنها مشترک می‌باشد. در این دو گروه بزرگ از بتالاکتام‌ها، برخی از مؤثرترین، پرمصرف‌ترین و قابل‌تحمل‌ترین داروها برای درمان عفونت‌های میکروبی وجود دارند. وانکومایسین، فسفومایسین و باسیتراسین نیز ساخت دیواره سلولی را مهار می‌کنند، ولی بنابر دلایل مختلف، به اهمیت داروهای بتالاکتام نیستند. چون این داروها بر ساخت یک ساختمان سلولی منحصر به میکروارگانیسم اثر می‌گذارند، سمیت انتخابی دارند. امروزه بیش از ۵۰ آنتی‌بیوتیک مهارکننده ساخت دیواره سلولی در دسترس است؛ هر یک از آنها طیف اثر مشخصی دارد و در بیماری‌های مختلف به کار می‌رود.



آنزیمی، و توزیع زیستی می‌باشد.

پنی‌سیلین‌ها

ب) فارماکوکینتیک

مقاومت پنی‌سیلین‌ها در برابر اسید معده و در نتیجه، فراهمی‌زیستی خوراکی آنها متفاوت است. ترکیبات تزریقی آمپی‌سیلین، پِپراسیلین، و تیکارسیلین موجود می‌باشند. این داروها ترکیبات قطبی هستند و متابولیسم گسترده ندارند. این داروها معمولاً بدون تغییر از راه ادرار و

الف) طبقه‌بندی

تمام پنی‌سیلین‌ها، مشتقات ۶ - آمینوپنی‌سیلانیک اسید هستند و یک حلقه بتالاکتام دارند که برای فعالیت ضدباکتری ضروری است. زیرگروه‌های پنی‌سیلین استخلاف‌های شیمیایی اضافی دارند که عامل تفاوت این داروها از نظر فعالیت ضد میکروبی، حساسیت در برابر هیدرولیز اسیدی و

واژه‌های کلیدی

باکتری کش	آنتی‌بیوتیکی که عفونت را در غیاب مکانیسم‌های دفاعی میزبان نابود می‌کند؛ باکتری‌ها را می‌کشد.
باکتری‌وستاتیک	آنتی‌بیوتیکی که رشد میکروب‌ها را مهار می‌کند، اما برای نابود کردن عفونت، به مکانیسم‌های دفاعی میزبان نیاز دارد؛ باکتری‌ها را نمی‌کشد.
آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام	داروهای حاوی یک حلقه بتالاکتام که شامل پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها هستند. وجود این حلقه برای ظهور اثر آنتی‌بیوتیک لازم است.
بتالاکتامازها	آنزیم‌های باکتریایی (پنی‌سیلینازها، سفالوسپورینازها) که حلقه بتالاکتام را در برخی پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها هیدرولیز می‌کنند.
مهارکننده‌های بتالاکتاماز	مهارکننده‌های قوی برخی از بتالاکتامازهای باکتری‌ها به همراه پنی‌سیلین‌ها، جهت مهار هیدرولیز شدن آنها به کار می‌روند.
حداقل غلظت مهارکننده (MIC)	حداقل غلظت یک آنتی‌بیوتیک که بتواند رشد یک ارگانیسم را در محیط کشت مهار کند.
پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین (PBP)	پروتئین‌های غشای سیتوپلاسمی باکتری که به عنوان گیرنده اولیه برای پنی‌سیلین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام عمل می‌کنند.
پپتیدوگلیکان عوارض انتخابی	زنجیره‌هایی از پلی‌ساکاریدها و پلی‌پپتیدها که با اتصال به یکدیگر، دیواره سلولی باکتری را می‌سازند. این یک ویژگی مفید داروهای آنتی‌بیوتیک است که برای ارگانیسم مهاجم (نسبت به میزبان) سمیت بیشتری دارند.
ترانس‌پپتیدازها	آنزیم‌های باکتریایی که در پیوند دادن عناصر زنجیره‌های خطی پپتیدوگلیکان نقش دارند (آخرین گام در ساخت دیواره سلولی).

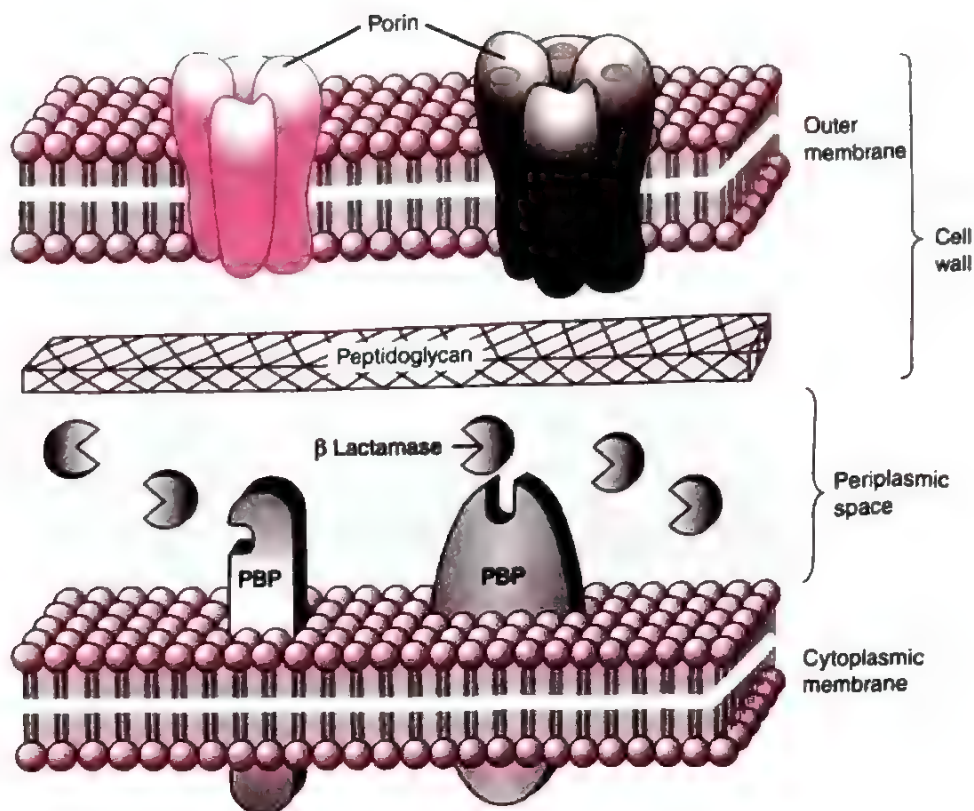
خطی پپتیدوگلیکان، بخشی از دیواره سلولی را می‌سازند؛ و (۳) فعال ساختن آنزیم‌های اتولیتیک که ضایعاتی را در دیواره سلول باکتری ایجاد می‌کنند.

هیدرولیز آنزیمی حلقه بتالاکتام، تأثیر ضدباکتری دارو را از بین می‌برد. بنابراین تولید بتالاکتامازها (پنی‌سیلینازها)، توسط اکثر استافیلوکوک‌ها و بسیاری از ارگانیسم‌های گرم منفی، یک مکانیسم مهم مقاومت باکتریایی است. گاه مهارکننده‌های این آنزیم‌های باکتریایی (مانند اسید کلاولانیک، سولباکتام، تازوباکتام)، به همراه پنی‌سیلین‌ها تجویز می‌شوند تا از غیرفعال شدن آنها پیشگیری کنند. تغییر ساختمان PBPها، یکی دیگر از مکانیسم‌های مقاومت است که مقاومت به متی‌سیلین را در استافیلوکوک‌ها و مقاومت به پنی‌سیلین G را در پنوموکوک‌ها ایجاد می‌کند (نظیر استریتوکوک پنومونیه مقاوم به پنی‌سیلین [PRSP] و انتروکوک). در برخی باسیل‌های گرم

از طریق پالایش گلومرولی و ترشح توبولی دفع می‌شوند پروتئین‌ها می‌تواند ترشح توبولی آنها را مهار کند. نفی‌سیلین عمدتاً در صفرا ترشح می‌شود و آمپی‌سیلین وارد چرخه روده‌ای - کبدی (انتروپاتیک) می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی اکثر پنی‌سیلین‌ها، نیم تا یک ساعت است. پروکائین و بنزاتین پنی‌سیلین G، از راه داخل عضلانی تجویز می‌شوند و نیمه عمر پلاسمایی طولانی دارند، زیرا داروی فعال، بسیار آهسته به جریان خون وارد می‌شود. اکثر پنی‌سیلین‌ها فقط در افراد مبتلا به التهاب مننژ، از سد خونی - مغزی می‌گذرند.

پ) مکانیسم‌های اثر و مقاومت

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، داروهای باکتری‌کش^۱ هستند. این داروها در چند مرحله، ساخت دیواره سلولی را مهار می‌کنند (شکل ۱-۴۳): (۱) اتصال دارو به گیرنده‌های اختصاصی (پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین؛ PBPها) که در غشای سیتوپلاسمی باکتری قرار دارند؛ (۲) مهار آنزیم‌های ترانس‌پپتیداز که با اتصال زنجیره‌های



شکل ۱-۴۳. بتالاکتام‌ها و ساخت دیواره سلولی باکتری. غشای خارجی که در این شکل نشان داده شده، فقط در ارگانیزم‌های گرم منفی وجود دارد. در این غشاء، پروتئین‌هایی موسوم به پورین‌ها وجود دارند که نسبت به مواد آب‌دوست نظیر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام نفوذپذیر هستند. زنجیره‌های پپتیدوگلیکان (مورین‌ها) توسط ترانس‌پپتیدازهایی به هم وصل شده‌اند که در غشاء سیتوپلاسمی دقیقاً در مجاورت PBP ها قرار دارند. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به PBP ها متصل می‌شوند و ترانس‌پپتیداسیون را مهار می‌کنند که مرحله‌نهایی در ساخت دیواره سلولی می‌باشد. همچنین آنها با فعال کردن آنزیم‌های اتولیتیک، ضایعاتی را در دیواره سلولی ایجاد می‌کنند. بتالاکتام‌ها که آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را غیرفعال می‌کنند، ممکن است در فضای پری پلاسم یا فضای خارج از غشاء سیتوپلاسمی وجود داشته باشند.

(سویه‌های PRSP). بسیاری از سویه‌های استافیلوکوک طلایی و نرسریاگونه‌ها، به دلیل تولید بتالاکتام‌ها، مقاوم هستند. هرچند در حال حاضر پنی‌سیلین G برای درمان سوزاک مناسب نیست، همچنان داروی انتخابی برای سیفلیس می‌باشد. برای افزایش اثر ضدآنتروکوک، از آمینوگلیکوزیدها استفاده می‌شود. پنی‌سیلین V (یک داروی خوراکی)، عمدتاً در عفونت‌های حلق دهانی تجویز می‌شود.

۲. داروهای باطیف بسیار باریک و مقاوم به پنی‌سیلیناز
— این زیر گروه از پنی‌سیلین‌ها شامل متی‌سیلین^۱ (نمونه

منفی (مانند پسودومونا آئروژینوزا)، تغییر در پورین‌های غشاء خارجی، از دسترسی پنی‌سیلین‌ها به PBP ها جلوگیری می‌کند و به مقاومت باکتری منجر می‌گردد.

ت) کاربردهای بالینی

۱. داروهای باطیف باریک و حساس به پنی‌سیلیناز — پنی‌سیلین G، سرده‌ زیر گروهی از پنی‌سیلین‌ها است که طیف محدود ضدباکتری دارند و به بتالاکتام‌ها حساس هستند. کاربردهای بالینی این داروها عبارتند از: درمان عفونت‌های ناشی از استرپتوکوک‌های شایع، مننگوکوک‌ها، باسیل‌های گرم مثبت، و اسپیروکت‌ها. امروزه بسیاری از سویه‌های پنوموکوک‌ها به پنی‌سیلین‌ها مقاوم هستند

1- methicillin

پنی‌سیلین، به واکنش آلرژیک دچار می‌شوند. متی‌سیلین نفريت بينابينی ایجاد می‌کند و نفیسیلین با نوتروپنی همراه است. عوامل آنتی‌ژنی مشتمل‌اند بر فرآورده‌های تجزیه پنی‌سیلین‌ها نظیر اسید پنی‌سیلوئیک، اگر با تجویز یک نوع پنی‌سیلین، واکنش آلرژیک روی دهد، ممکن است همان واکنش در پی تجویز پنی‌سیلین دیگر مشاهده گردد (آلرژنیسته متقاطع کامل^۷). آمپی‌سیلین می‌تواند بثورات جلدی ماکولوپاولی ایجاد کند که ممکن است نشانه‌ای از یک واکنش آلرژیک نباشد.

۲. اختلالات گوارشی — تهوع و اسهال ممکن با مصرف پنی‌سیلین‌های خوراکی بویژه آمپی‌سیلین روی دهد. ناراحتی گوارشی ممکن است در اثر تحریک مستقیم یا رشد بیش از حد ارگانیسم‌های گرم مثبت یا مخمرها رخ دهد. آمپی‌سیلین ممکن است کولیت غشای کاذب ایجاد کند.

سفالوسپورین‌ها

الف) طبقه‌بندی

سفالوسپورین‌ها، مشتقات ۷ - آمینوسفالوسپورانیک اسید هستند و حلقه بتالاکتام دارند. بسیاری از اعضاء این گروه، کاربرد بالینی دارند. فعالیت ضدباکتری آنها بسیار متفاوت است و براساس تقدم ورود به طب بالینی، داروهای نسل اول، دوم، سوم یا چهارم نامیده می‌شوند.

ب) فارماکوکینتیک

چند سفالوسپورین برای تجویز خوراکی در دسترس هستند، اما اکثر آنها از راه تزریقی به کار می‌روند. سفالوسپورین‌های دارای زنجیره جانبی، ممکن است در کبد متابولیزه شوند، ولی مهم‌ترین راه دفع این داروها، دفع کلیوی از طریق ترشح توبولی فعال می‌باشد. سفوپرازون^۸ و سفتریاکسون^۹ عمدتاً در صفرا دفع می‌شوند. اکثر سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم

بارز که به خاطر اثرات بالقوه سمی برای کلیه‌ها به ندرت استفاده می‌شود، نفیسیلین^۱ و اگزاسیلین^۲ است. کاربرد اصلی آنها در درمان موارد قطعی یا مشکوک عفونت‌های استافیلوکوکی است. استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MR) (استافیلوکوک اورئوس [MRSA]^۳ و استافیلوکوک اپیدرمیدیس [MRSE]) به همه انواع پنی‌سیلین، مقاوم هستند و اغلب به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر نیز مقاوم می‌باشند.

۳. داروهای با طیف وسیع‌تر و حساس به پنی‌سیلیناز —

a. آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین — این داروها زیرگروهی از پنی‌سیلین‌ها هستند که در مقایسه با پنی‌سیلین G، طیف گسترده‌تر ضدباکتری دارند، ولی هم‌چنان به پنی‌سیلینازها حساس می‌باشند. کاربردهای بالینی آنها عبارتند از: همان اندیکاسیون‌های پنی‌سیلین G به علاوه عفونت‌های ناشی از انتروکوک‌ها، لیستریا منوسیتوزن، اشریشیاکولی، پروتئوس میراییلیس، هموفیلوس آنفلواتزا و مورکسلا کاتارالیس (هرچند سویه‌های مقاوم گزارش شده است). تجویز این داروها به همراه مهارکننده‌های پنی‌سیلیناز (مانند اسید کللولانیک)، فعالیت ضدباکتری آنها را افزایش می‌دهد. در عفونت‌های انتروکوک و لیستریایی، آمپی‌سیلین، اثر هم‌افزایی با آمینوگلیکوزیدها دارد.

b. پمپراسیلین^۴ و تیکارسیلین^۵ — این داروها در عفونت‌های ناشی از برخی باسیل‌های گرم منفی، از جمله پseudomonas، انتروباکتر و بعضی از سویه‌های کلبسیلا تجویز می‌شوند. تجویز هم‌زمان این داروها با آمینوگلیکوزیدها، فعالیت ضدباکتری را افزایش می‌دهد. پمپراسیلین و تیکارسیلین به پنی‌سیلینازها حساس هستند و در اغلب موارد، به همراه مهارکننده‌های پنی‌سیلیناز نظیر تازوباکتام^۶ و اسید کللولونیک، به منظور افزایش فعالیت تجویز می‌شوند.

ث) عوارض

۱. آلرژی — واکنش‌های آلرژیک عبارتند از: کهیر، خارش شدید، تب، تورم مفاصل، کم‌خونی همولیتیک، نفريت و آنافیلاکسی. در حدود ۵ تا ۱۰ درصد از افرادی که سابقه واکنش به پنی‌سیلین دارند، در پی تجویز مجدد یک

- | | |
|---|-----------------|
| 1- nafcillin | 2- oxacillin |
| 3- methicilin resistant staphylococcus aureus | |
| 4- piperacillin | 5- ticarcillin |
| 6- tazobactam | |
| 7- complete cross allergenicity | 8- cefoperazone |
| 9- ceftriaxone | |

به مایع مغزی - نخاعی وارد نمی‌شوند (حتی اگر مننژها ملتهب باشند).

پ) مکانیسم اثر و مقاومت

سفالوسپورین‌ها به PBPها در غشاء سلولی باکتری‌ها متصل می‌شوند و با مکانیسم‌های مشابه پنی‌سیلین‌ها، ساخت دیواره سلولی را مهار می‌کنند. سفالوسپورین‌ها علیه ارگانسیم‌های حساس، باکتری‌کش هستند.

سفالوسپورین‌ها به دلیل تفاوت ساختمانی با پنی‌سیلین‌ها، به پنی‌سیلینازهای استافیلوکوک‌ها، حساسیت کمتری دارند، ولی بسیاری از باکتری‌ها با تولید سایر بتالاکتامازها، که می‌تواند سفالوسپورین‌ها را غیرفعال کنند مقاوم می‌شوند. همچنین مقاومت ممکن است در اثر کاهش نفوذپذیری به سفالوسپورین‌ها و تغییر در PBPها ایجاد شود. استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین، به سفالوسپورین‌ها نیز مقاوم هستند.

ت) کاربردهای بالینی

۱. داروهای نسل اول - سفازولین^۱ (تزریقی) و سفالکسین^۲ (خوراکی) نمونه‌هایی از این زیرگروه هستند. این داروها علیه کوکسی‌های گرم مثبت، از جمله استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها، فعال هستند. همچنین بسیاری از سویه‌های اشریشیاکولی و کلیسیلا پنومونه حساس هستند. کاربردهای بالینی عبارتند از: درمان عفونت‌های ناشی از این ارگانسیم‌ها و پیشگیری از عفونت در برخی جراحی‌ها. این داروها تأثیر اندکی بر کوکسی‌های گرم منفی، انتروکوک‌ها، استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین، و اکثر باسیل‌های گرم منفی دارند.

۲. داروهای نسل دوم - تأثیر داروهای نسل دوم بر ارگانسیم‌های گرم مثبت کمتر از داروهای نسل اول است، ولی پوشش گرم منفی بیشتری دارند. تفاوت قابل توجهی در میزان فعالیت ضدباکتری داروهای این زیرگروه دیده می‌شود. نمونه‌هایی از کاربردهای بالینی عبارتند از: عفونت ناشی از باکترئید فراژلیس (سفوتتان^۳، سفوکسیتین^۴) و عفونت سینوس، گوش و مجاری تنفسی ناشی از هموفیلوس آنفلوانزا یا مورکسلا کاتارالیس (سفامندول^۵).

سفوروکسیم^۶، سفاکلور^۷.

۳. داروهای نسل سوم - ویژگی‌های اصلی داروهای نسل سوم (مانند سفتازیدیم^۸، سفوپرازون، سفوتاکسیم^۹) عبارتند از: فعالیت علیه ارگانسیم‌های گرم منفی که به سایر داروهای بتالاکتام مقاوم هستند و توان نفوذ به سد خونی - مغزی را دارند (به جز سفوپرازون و سفیکسیم). اکثر این داروها علیه پرویدنسیا، سراسیامارسنس و سویه‌های مولد بتالاکتاماز هموفیلوس آنفلوانزا و نیسریا فعال هستند. این داروها علیه سوش‌های انتروباکتر که بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف تری تولید می‌کنند، از فعالیت کمتری برخوردارند. سفتریاکسون و سفوتاکسیم، فعال‌ترین سفالوسپورین‌ها علیه پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین (سوش PRSP) هستند اما در این مورد نیز مقاومت گزارش شده است. همچنین برخی از آنها علیه سودومونا (سفوپرازون، سفتازیدیم) و باکترئید فراژلیس (سفتری‌زوکسیم) فعال هستند. داروهای این زیرگروه معمولاً در عفونت‌های خطرناک تجویز می‌شوند، به استثناء بیماری سوزاک که داروی انتخابی آن، سفتریاکسون (تزریقی) و سفیکسیم (خوراکی) می‌باشد. همچنین در اوتیت حاد گوش میانی، یک بار تزریق سفتریاکسون، به اندازه ۱۰ روز درمان با آموکسی‌سیلین مؤثر است.

۴. داروهای نسل چهارم - سفپییم^{۱۰} در برابر بتالاکتامازهای ارگانسیم‌های گرم منفی، از جمله انتروباکتر، هموفیلوس و نیسریا، و برخی پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین مقاوم‌تر است. سفپییم ترکیبی از اثر داروهای نسل اول بر گرم مثبت‌ها و طیف گرم منفی گسترده‌تری از داروی نسل سوم دارد. سفتارولین^{۱۱} یک داروی جدید است که بر علیه استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین فعالیت دارد.

ث) عوارض

۱. آلرژی - واکنش‌های آلرژیک به سفالوسپورین‌ها، از

1- cefazolin	2- cephalixin	3- cefotetan
4- cefoxitin	5- cefamandole	
6- cefuroxime	7- cefaclor	8- ceftazidime
9- cefotaxime	10- cefepime	11- ceftaroline

بثورات جلدی تا شوک آنافیلاکتیک متغیر است. احتمال وقوع این واکنش‌ها در پی تجویز سفالوسپورین‌ها کمتر از پنی‌سیلین‌ها است. اگر با تجویز یک نوع سفالوسپورین، واکنش آلرژیک روی دهد، همان واکنش ممکن است در پی تجویز سفالوسپورین دیگر روی دهد (واکنش افزایش حساسیت متقاطع). چنین واکنش متقاطعی بین پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها ناقص است (۵ تا ۱۰ درصد) و لذا بیماران آلرژیک به پنی‌سیلین را گاهی می‌توان با یک سفالوسپورین درمان کرد. با این حال، بیماران دارای سابقه آنافیلاکسی به پنی‌سیلین‌ها، نباید با یک سفالوسپورین درمان شوند.

۲. سایر عوارض جانبی — سفالوسپورین‌ها ممکن است درد در محل تزریق داخل عضلانی و فلبیت در پی تجویز داخل وریدی ایجاد کنند. اگر این داروها به همراه آمینوگلیکوزیدها تجویز شوند، سمیت کلیوی آمینوگلیکوزیدها را افزایش می‌دهند. داروهایی که یک گروه متیل‌تیوتترازول دارند (مانند سفامندول، سفوپرازون، سفوتتان)، هیپوپروترومبینمی ایجاد می‌کنند و ممکن است یک واکنش شبه دی‌سولفیرام در پی مصرف هم‌زمان با اتانول رخ دهد.

سایر داروهای بتالاکتام

الف) آزرترئونام^۱

آزرترئونام یک منوباکتام^۲ است که به بتالاکتام‌های برخی باسیل‌های گرم منفی مانند کلبسیلا، پسودومونا و سراسیا، مقاوم می‌باشد. این دارو، هیچ تأثیری بر باکتری‌های گرم مثبت یا بی‌هوازی‌ها ندارد. این دارو یک مهارکننده ساخت دیواره سلولی است که ترجیحاً به PBP3 متصل می‌شود و اثر هم‌افزایی با آمینوگلیکوزیدها دارد.

آزرترئونام از راه داخل وریدی تجویز و از طریق ترشح توبولی از کلیه دفع می‌شود. نیمه‌عمر آن در نارسایی کلیوی افزایش می‌یابد. عوارض جانبی عبارتند از: ناراحتی گوارشی همراه با احتمال اضافه شدن عفونت، سرگیجه، سردرد، و بندرت عوارض کبدی. بثورات جلدی ممکن است ایجاد شود، ولی واکنش آلرژیک متقاطع با پنی‌سیلین‌ها وجود ندارد.

ب) ایمپی‌پنم^۳، مروپنم^۴، دری‌پنم^۵ و ارتاپنم^۶
این داروها جزء کارباپنم^۷ها هستند (از نظر ساختمانی با پنی‌سیلین‌ها متفاوت هستند، ولی حلقه بتالاکتام دارند) و حساسیت کمی به بتالاکتام‌ها دارند. طیف فعالیت آنها گسترده است و علیه کوکسی‌های گرم مثبت (از جمله برخی پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین)، باسیل‌های گرم منفی و بی‌هوازی‌ها فعال هستند. این داروها بجز ارتاپنم بر علیه پسودومونا آئروژینوزا و سویه‌های آسیتوباکتر فعال هستند. در عفونت‌های پسودومونائی اغلب به همراه آمینوگلیکوزیدها تجویز می‌شوند. کارباپنم‌ها از راه تزریقی به کار می‌روند و بویژه برای عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌های مقاوم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مفید هستند. هر چند که سویه‌های MRSA استافیلوکوکی مقاوم هستند. در حال حاضر، کارباپنم‌ها، داروی انتخابی در درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط انتروباکترها، سیتروباکترها و سویه‌های سراسیا می‌باشند. از آنجایی که فعالیت ایمپی‌پنم با تأثیر دهیدروپیتیداز I کلیوی به سرعت از بین می‌رود، در ترکیب با سیلاستاتین^۸ (مهارکننده این آنزیم) تجویز می‌شود. سیلاستاتین نیمه‌عمر پلاسمایی ایمپی‌پنم را افزایش می‌دهد و از تشکیل یک متابولیت سمی برای کلیه جلوگیری می‌کند. سایر انواع کارباپنم‌ها بطور قابل توجهی توسط کلیه تجزیه نمی‌شوند.

عوارض جانبی ایمپی‌پنم — سیلاستاتین عبارتند از: ناراحتی گوارشی، بثورات جلدی، و در غلظت پلاسمایی بسیار بالا، عوارض CNS (گیجی، آنسفالوپاتی، تشنج). واکنش آلرژیک متقاطع با پنی‌سیلین‌ها تا حدودی وجود دارد. ویژگی‌های مروپنم مشابه ایمپی‌پنم است، به جز این‌که فعالیت آن با تأثیر دهیدروپیتیدازهای کلیوی از بین نمی‌رود و احتمال بروز تشنج کمتر است. ارتاپنم نیمه‌عمر طولانی دارد، اما کمتر بر انتروکوک و پسودومونا مؤثر است و تزریق داخل عضلانی آن، درد و تحریک ایجاد می‌کند.

پ) مهارکننده‌های بتالاکتاماز

اسید کلاولانیک، سولباکتام و تازوباکتام در ترکیب با

1- aztreonam	2- monobactam	
3- imipenem	4- meropenem	
5- doripenem	6- ertapenem	7- carbapenem
8- cilastatin		

برخی پنی‌سیلین‌های هیدرولیزشونده به کار می‌روند. این‌ها مقاوم‌ترین داروها در برابر بتالاکتامازهای کدشده با پلاسمید نظیر بتالاکتامازهای گونوکوکی، استرپتوکوکی، اشریشیاکولی و هموفیلوس آنفلوانزا هستند. این داروها نمی‌توانند بتالاکتامازهای قابل القای کروموزومی در انتروباکتری، پسودومونا و سراشیا را مهار کنند.

سایر داروهای مؤثر بر دیواره سلولی یا غشای باکتری

الف) وانکومایسین^۱

وانکومایسین یک گلیکوپروتئین باکتری‌کش است که به پایانه D - آلانین - D - آلانین زنجیره جانبی پنتاپتید پپتیدوگلیکان در حال تشکیل متصل می‌شود و ترانس‌گلیکوزیلاسیون را مهار می‌کند. به این ترتیب، افزایش طول زنجیره پپتیدوگلیکان متوقف می‌شود. مقاومت در سویه‌های انتروکوکی (انتروکوک مقاوم به وانکومایسین [VRE]) و استافیلوکوکی (استاف طلایی مقاوم به وانکومایسین [VRSA]) در اثر قرارگرفتن D لاکتات به جای D آلانین انتهایی و کاهش تمایل محل اتصال زنجیره به دارو روی می‌دهد. وانکومایسین طیف فعالیت محدودی دارد و در عفونت‌های خطرناک ناشی از ارگانیسم‌های گرم مثبت مقاوم به دارو، از جمله استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، و در ترکیب با یک سفالوسپورین نسل سوم مانند سفتریاکسون در درمان عفونت‌های ناشی از پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین (PRSP) و به عنوان یک داروی پشتیبان در درمان عفونت‌های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل به کار می‌رود. تیکوپلانتین^۲ و تلواوانسین^۳ گلیکوپپتیدهای دیگر با مشخصات مشابه هستند.

اخیراً انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین به یک چالش بالینی مهم تبدیل شده‌اند، زیرا این ارگانیسم‌ها، معمولاً به داروهای متعددی مقاوم هستند. هم‌چنین سویه‌هایی از MRSA با مقاومت متوسط به وانکومایسین گزارش شده‌اند که به شکست درمان می‌انجامند. وانکومایسین از دستگاه گوارش جذب نمی‌شود و از راه خوراکی برای درمان انتروکولیت باکتریایی به کار می‌رود. وانکومایسین تزریقی به اکثر بافت‌ها نفوذ می‌کند و بدون

تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی، دوز آن را باید تعدیل کرد. عوارض جانبی وانکومایسین عبارتند از: لرز، تب، فلبیت، عوارض شنوایی، و عوارض کلیوی. انفوزیون داخل وریدی سریع می‌تواند به علت آزادسازی هیستامین برافروختگی منتشر (سندرم پوست سرخ^۴) را ایجاد کند.

ب) فسفومایسین

فسفومایسین^۵ یک آنتی‌متابولیت مهارکننده انول‌پیروات ترانسفراز سیتوزولی است و با این عمل از ساخت N - استیل‌مورامیک اسید جلوگیری می‌کند که یک پیش‌ساز ضروری برای تشکیل زنجیره پپتیدوگلیکان است. مقاومت به فسفومایسین از طریق کاهش تجمع دارو در داخل سلول روی می‌دهد.

فسفومایسین از راه کلیه دفع می‌شود و سطح ادراری آن بیش از حداقل غلظت مهارکننده (MIC) برای اکثر پاتوژن‌های ادراری است. تجویز تک‌دوز آن، نسبت به یک دوره ۷ روزه درمان با فلوروکینولون‌ها، کارایی کمتری دارد. پس از مصرف چند دوز، مقاومت به سرعت ظاهر می‌شود و اسهال شایع است. فسفومایسین در برخی عفونت‌ها می‌تواند با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و کینولون، اثر هم‌افزایی داشته باشد.

پ) باسیتراکسین^۶

باسیتراکسین یک آنتی‌بیوتیک پپتیدی است که مرحله نهایی ساخت دیواره سلولی را در ارگانیسم‌های گرم مثبت مهار می‌کند. این دارو به دلیل عوارض شدید کلیوی، فقط به شکل موضعی به کار می‌رود.

ت) سیکلوسرین^۷

سیکلوسرین یک آنتی‌متابولیت است که ادغام D - آلانین را به زنجیره جانبی پنتاپتید پپتیدوگلیکان مهار می‌کند. سیکلوسرین به دلیل احتمال ایجاد عوارض عصبی (لرزش، تشنج، سایکوز)، فقط در افراد مبتلا به سل مقاوم به خط اول

- | | |
|---------------|---------------------|
| 1- vancomycin | 2- teicoplanin |
| 3- telavancin | 4- red man syndrome |
| 5- fosfomycin | 6- bacitracin |
| | 7- cycloserine |

داروهای ضدسل، به کار می‌رود.

ث) داپتومایسین^۱

داپتومایسین یک لیپوپتید حلقوی جدید با طیف مشابه وانکومایسین است اما علیه سوش‌های انتروکوک و استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین مؤثر می‌باشد. این دارو از کلیه دفع می‌شود. سطح کراتین فسفوکیناز به علت عارضه میوپاتی داپتومایسین باید پایش شود.

سوالات

۱. مکانیسم اصلی اثر ضدباکتری پنی‌سیلین‌ها مهار کدام است؟

الف) بتالاکتامازها

ب) ساخت غشای سلولی

ج) ساخت N استیل مورامیک‌اسید

د) واکنش‌های ایجاد اتصال عرضی در پپتیدوگلیکان

ه) ترانس‌گلیکوزیلاسیون

۲-۳: یک مرد ۳۳ ساله به دلیل سوزش ادرار و خروج چرک زردرنگ از پیشابراه مراجعه کرده است. یک زخم بدون درد با قاعده تمیز روی آلت وجود دارد و بزرگی بدون درد عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای ملاحظه می‌شود. در رنگ‌آمیزی گرم اگزودای پیشابراه، دیپلوکوک‌های گرم منفی در داخل لکوسیت‌های چندهسته‌ای دیده می‌شود. بیمار بیان می‌کند که بیکار است و در دو روز اخیر غذا نخورده است.

۲. مناسب‌ترین دارو برای درمان سوزاک در این بیمار کدام است؟

الف) تک‌دوز سفتریاکسون داخل عضلانی

ب) آموکسی‌سیلین خوراکی برای ۷ روز

ج) تک‌دوز پروکائین پنی‌سیلین G داخل عضلانی به همراه پروبنسید خوراکی

د) مروپنم خوراکی به مدت ۷ روز

ه) تک‌دوز وانکومایسین داخل عضلانی

۳. در بررسی مایع به دست آمده از شانکر آلت، تریپونما در میکروسکوپ ایمنوئوفلورسانس ملاحظه شده است. بهترین دارو برای درمان عفونت با تریپونما پالیدوم در این بیمار کدام است؟

الف) تک‌دوز خوراکی فسفومایسین

ب) هیچ آنتی‌بیوتیک دیگری لازم نیست، زیرا درمان سوزاک برای سیفلیس نیز کافی است.

ج) بنزاتین پنی‌سیلین G داخل عضلانی

د) درمان با تتراسیکلین خوراکی به مدت ۷ روز

ه) درمان با ونکومایسین

۴. کدام عبارت درباره آنتی‌بیوتیک بتالاکتام نادرست است؟

الف) سفالکسین و دیگر سفالوسپورین‌های نسل اول از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کنند.

ب) سفتریاکسون و نفیسیلین هر دو عمدتاً از طریق ترشح صفرا دفع می‌شوند.

ج) ناپایداری پنی‌سیلین‌ها در اسید معده جذب خوراکی آنها را محدود می‌کند.

د) بازجذب توبولی کلیوی آموکسی‌سیلین با پروبنسید مهار می‌شود.

ه) تیکارسیلین بر علیه چندین باکتری میله‌ای گرم منفی فعالیت دارد.

۵. یک زن ۳۶ ساله که به تازگی به دلیل لوسمی درمان شده است، با بی‌حالی، لرز و تب شدید به بیمارستان مراجعه کرده است. رنگ‌آمیزی گرم باسیل‌های گرم منفی را نشان می‌دهد. تشخیص اولیه باکتری می‌است و پزشک تصمیم می‌گیرد که از آنتی‌بیوتیک تزریقی استفاده کند. ۶ ماه پیش در پی مصرف پنی‌سیلین V خوراکی، بیمار به بثورات کهیری شدید، افت فشارخون و مشکلات تنفسی دچار شد. مناسب‌ترین دارو برای درمان حادسی (تجربی) این بیمار کدام است؟

الف) آرترونام

ب) سفتریاکسون

ج) مروپنم

د) اگزاسیلین

ه) تیکارسیلین به علاوه اسید کلانولانیک

۸-۶: یک مرد ۵۲ ساله (با وزن ۷۰ kg) در حالت گیجی و هذیان به اورژانس آورده شده است. او بیشتر از ۲۴ ساعت اخیر به تب، سردرد شدید، تهوع و استفراغ مبتلا بوده است.

در پونکسیون کمری، افزایش فشار داخل کانال نخاعی، و در بررسی مایع مغزی - نخاعی، افزایش پروتئین، کاهش گلوکز و افزایش نوتروفیل‌ها مشاهده شده است. رنگ‌آمیزی گرم مایع مغزی - نخاعی، دیپلوکوک‌های گرم مثبت را نشان می‌دهد و تشخیص اولیه، مننژیت چرکی است. گزارش میکروبیولوژی نشان می‌دهد که ۱۵٪ از سویه‌های استریتوکوک پنومونیه در جامعه، MIC بالاتر از ۲۰ mcg/mL برای پنی‌سیلین G دارند.

ع. تجویز فوری کدام یک از آنتی‌بیوتیک‌های زیر به صورت وریدی در این بیمار لازم است؟

الف) آموکسی‌سیلین

ب) سفالکسین

ج) سفوتاکسیم به همراه وانکومايسين

د) نفسیلین

ه) پیراسیلین

۷. اساس مولکولی مقاومت پنوموکوک به پنی‌سیلین G کدام است؟

الف) تغییر در ساختمان پورین

ب) تولید بتالاکتامازها

ج) تغییرات ساختمانی در PBPها

د) تغییر D - آلانین - D - آلانین در پیش‌ساز پپتیدوگلیکان

ه) کاهش تجمع داخل سلولی پنی‌سیلین G

۸. اگر بیمار ۸۲ ساله بود و در رنگ‌آمیزی گرم مایع مغزی - نخاعی، باسیل‌های گرم مثبت شبیه به دیفترئید دیده می‌شد، کدام دارو برای درمان تجربی مناسب بود؟

الف) آمپی‌سیلین

ب) سفوکسیتین

ج) سفتریاکسون

د) فسفومايسين

ه) وانکومايسين

۹. یک بیمار مبتلا به اندوکاردیت انتروکوککی درجه طبیعی قلب، به تجویز آنتی‌بیوتیک نیاز دارد. در شرح حال بیمار، یک آنفیلاکسی شدید به پنی‌سیلین G در سال گذشته وجود دارد. بهترین درمان این بیمار کدام است؟

الف) آموکسی‌سیلین / کلانولانات

ب) آرترونام

ج) سفتریاکسون

د) تیکارسیلین

ه) وانکومايسين

۱۰. کدام یک از جملات زیر در رابطه با وانکومايسين صحیح است؟

الف) در برابر استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین، فعال است.

ب) یک داروی با کتریوستاتیک است.

ج) به PBPها متصل می‌شود.

د) متابولیسم کبدی دارد.

ه) فراهمی‌زیستی خوراکی دارد.

پاسخ‌ها

۱. پنی‌سیلین‌ها (و سفالوسپورین‌ها) به PBPها در غشاء سیتوپلاسمی متصل می‌شوند و در مرحله ترانس‌پپتیداسیون (مرحله نخست)، از ساخت پپتیدوگلیکان جلوگیری می‌کنند. هم‌چنین آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام اتولیزین‌ها را فعال می‌کنند که دیواره سلولی باکتری را تخریب می‌کنند. ساخت اسید N - استیل مورامیک توسط فسفومايسين، مهار می‌شود. وانکومايسين یک مهارکننده ترانس‌گلیکوزیلاسیون است که ساخت مولکول‌های پیش‌ساز پپتیدوگلیکان را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "د" است.

۲. درمان انتخابی سوزاک عبارت است از تک‌دوز سفتریاکسون (داخل عضلانی). به دلیل درصد بالای گونوکوک‌های مولد بتالاکتاماز، تجویز پنی‌سیلین G یا آموکسی‌سیلین دیگر برای سوزاک توصیه نمی‌شود. هم‌چنین بسیاری از سویه‌های گونوکوک به تتراسیکلین‌ها مقاوم هستند. داروهای جایگزین برای سوزاک شامل سفیکسیم، آزیترومایسین (فصل ۴۴) یا اسپکتینومايسين (فصل ۴۵) می‌باشد. پاسخ گزینه "الف" است.

۳. این بیمار مبتلا به سوزاک، به سیفلیس اولیه هم دچار شده است. شانکر آلت، بزرگی بدون درد عقده‌های لنفاوی، و مشاهده ترپون‌ها در مایع به دست آمده از

هستند و افزودن وانکومایسین در مورد سویه‌های بسیار مقاوم توصیه شده است. پاسخ گزینه 'ج' است.

۷. به علت تغییر در ساختار شیمیایی پروتئین‌های متصل به پنی‌سیلین، موجود در غشای سیتوپلاسمی باکتری، عفونت‌های پنوموکوکی نسبت به پنی‌سیلین G، مقاوم هستند. یک مکانیسم مشابه، علت مقاومت استافیلوکوک‌ها به متی‌سیلین (سویه‌های MRSA) است. تغییر ساختمانی در جزء D - آلانین - D - آلانین زنجیره پنتاپتیدی پپتیدوگلیکان، اساس مقاومت به وانکومایسین است. پاسخ گزینه 'ج' است.

۸. وجود باسیل‌های گرم مثبت شبه‌دیفتروئید در مایع مغزی - نخاعی در یک بیمار مسن، نشانگر عفونت لیستریا منوسیتوزن است. عفونت‌های لیستریا در نوزادان، بیماران مسن و آنهایی که تحت درمان با عوامل سرکوب‌کننده ایمنی هستند، شایعتر است. درمان آن شامل تجویز آمپی‌سیلین با یا بدون آمینوگلیکوزیدی نظیر جنتامایسین است. تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول نیز ممکن است استفاده شود (فصل ۴۶). پاسخ گزینه 'الف' است.

۹. در هر فردی که قبلاً یک واکنش شدید به یک پنی‌سیلین نشان داده، تجویز یک سفالوسپورین یا یک کارباپنم (مانند مروپنم) توصیه نمی‌شود. آرترونام بر کوکسی‌های گرم مثبت مؤثر نیست و لذا درمان منطقی در این بیمار وانکومایسین است که اغلب به همراه یک آمینوگلیکوزید (جنتامایسین) برای افزایش اثر علیه آنتروکوک تجویز می‌شود. پاسخ گزینه 'ه' است.

۱۰. وانکومایسین یک گلیکوپروتئین باکتری‌کش است. این دارو ساخت دیواره سلولی را مهار می‌کند اما به PBP متصل نمی‌شود و به بتالاکتاماز حساس نیست. این دارو از راه خوراکی جذب نمی‌شود و از این راه در درمان کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل و استافیلوکوک مؤثر است. وانکومایسین از راه کلیوی دفع می‌شود و عموماً بعنوان داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین شناخته می‌شود. پاسخ گزینه 'الف' است.

ضایعه، تشخیص سیفیلیس را تأیید می‌کند. اگرچه تک دوز سفتریاکسون ممکن است سیفیلیس نهفته را درمان کند اما نمی‌توان برای درمان سیفیلیس اولیه به آن اعتماد کرد. بهترین درمان در این بیمار، تجویز تک‌دوز داخل عضلانی ۲/۴ میلیون واحد بنزاتین پنی‌سیلین G است. اگر آلرژی به پنی‌سیلین وجود داشته باشد، داکسی‌سیکلین یا تتراسیکلین خوراکی به مدت ۱۵ روز (و نه ۷ روز) در اکثر موارد مؤثر است (فصل ۴۴). با این حال، عدم پایداری بیمار به درمان، یکی از مشکلات درمان خوراکی است. فسفومایسین و ونکومایسین بر اسپروکت‌ها تأثیر چندانی ندارند. پاسخ گزینه 'ج' است.

۴. سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم در مننژیت مؤثر نیستند زیرا به راحتی وارد مایع مغزی نخاعی نمی‌شوند. نیمه عمر حذف بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام با پروبنسید طولانی می‌شود (از ترشح توبولی پروگزیمال آنها جلوگیری می‌کند) پاسخ گزینه 'د' است.

۵. هر یک از این داروها علیه برخی از باسیل‌های گرم منفی فعال هستند. اگر بیمار به یک دارو از پنی‌سیلین‌ها آلرژی نشان دهد، هیچ‌یک از پنی‌سیلین‌ها را نباید برای او تجویز کرد. همچنین اگر آنافیلاکسی یا سایر واکنش‌های آلرژیک شدید در پی تجویز یک پنی‌سیلین رخ دهد، تجویز سفالوسپورین‌ها مجاز نخواهد بود. بین پنی‌سیلین‌ها و کارباپنم‌ها از جمله ای‌می‌پنم و مروپنم، واکنش متقاطع نسبی وجود دارد. هیچ واکنش متقاطع بین پنی‌سیلین‌ها و آرترونام وجود ندارد. پاسخ گزینه 'الف' است.

۶. اگر MIC یک سویه از پنوموکوک برای پنی‌سیلین G بالاتر از ۲ µg/mL باشد، مقاومت شدید به این آنتی‌بیوتیک وجود دارد. غلظت پنی‌سیلین G یا آمپی‌سیلین در مایع مغزی - نخاعی به آن حد نمی‌رسد که چنین سویه‌ای را نابود کند. نفسیلین تأثیر چندانی بر پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین ندارد و پیراسیلین عمدتاً برای عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم - منفی کاربرد دارد. سفوتاکسیم و سفتریاکسون مؤثرترین سفالوسپورین‌ها علیه پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مکانیسم اثر ضدباکتری آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را شرح دهید.
- سه مکانیسم مقاومت باکتری‌ها را به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام توضیح دهید.
- داروهای مهم در هر گروه از پنی‌سلین‌ها و اثر ضدباکتری و کاربردهای بالینی آنها را شرح دهید.
- چهار زیرگروه سفالوسپورین‌ها و اثر ضدباکتری و کاربردهای بالینی آنها را شرح دهید.
- عوارض جانبی پنی‌سلین‌ها و سفالوسپورین‌ها را نام ببرید.
- ویژگی‌های مهم آزترئونام، ایمی‌پنم و مروپنم را بیان کنید.
- کاربردهای بالینی و عوارض جانبی وانکومایسین را توضیح دهید.

جدول خلاصه دارویی: آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر داروهای مؤثر بر دیواره سلولی

اثر بر گروه	طیف فعالیت و موارد کاربرد	فارماکوکینتیک و تداخلات	عوارض
پنی‌سیلین‌ها			
طیف باریک			
حساس به پناز (Penase)	عفونت‌های استرپتوکوکی و مننگوکوکی؛ سیفلیس	حذف سریع کلیوی؛ نیمه عمر کوتاه دوزهای مکرر را ضروری می‌کند؛ پاکسازی صفراوی مقداری از نفیسیلین و اگراسیلین	واکنش‌های بیش‌حساسیتی (شیوع تقریباً ۶-۵ درصد)؛ واکنش متقاطع کامل؛ ایجاد مشکلات گوارشی و بثورات ماکولوپاپولر (آمی‌سیلین)
پنی‌سیلین G			
پنی‌سیلین V			
مقاوم به پناز	عفونت‌های استافیلوکوکی		
نفیسیلین			
اگراسیلین			
طیف وسیعتر (+/-)			
مهارکننده‌های پنی‌سیلیناز	فعالیت بیشتر بر علیه گرم منفی‌ها		
آمی‌سیلین	همه پنی‌سیلین‌ها (و سفالوسپورین‌ها)		
آموکسی‌سیلین	باکتری کش هستند		
پیراسیلین			
تیکارسیلین			
سفالوسپورین‌ها			
نسل اول			
سفالکسین، سایرین	عفونت‌های ادراری، بافت نرم، پوست	داروهای قدیمی به صورت خوراکی هستند. داروهای جدیدتر اغلب وریدی استفاده می‌شوند. حذف کلیوی	واکنش‌های بیش‌حساسیتی (شیوع حدود ۲٪)، واکنش متقاطع کامل بین سفالوسپورین‌ها؛ واکنش متقاطع نسبی با پنی‌سیلین‌ها؛ مشکلات گوارشی
نسل دوم			
سفوتتان	فعالیت بیشتر بر علیه استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلوانزا، پاکتروئید فراژیلیس (سفوتتان)	نیمه عمر کوتاه داروهای نسل سوم وارد CNS می‌شوند.	
سفوکسیتین			
سفوروکسیم			
نسل سوم			
سفترایکسون	اغلب مورد استفاده در گنوره (سوزاک)، مننژیت و پنومونی		
سفوتاکسیم			
سفتازیدیم			
نسل چهارم			
سفپیم	فعالیت گسترده، مقاوم در برابر بتالاکتاماز		

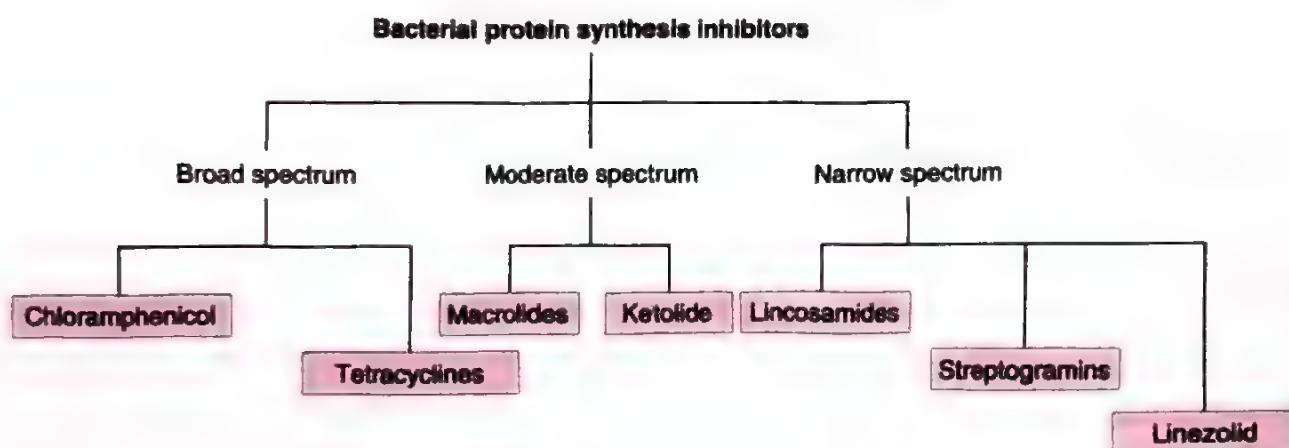
جدول خلاصه دارویی آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر داروهای مؤثر بر دیواره سلولی (ادامه)

زیرگروه	طیف فعالیت و موارد کاربرد	فارماکوکینتیک و نداخلات	عوارض
کارباپنم‌ها			
ایمی‌پنم-سیلاستاتین	طیف گسترده شامل برخی سویه‌های PRSP (امانه	تجویز تزریقی، سیلاستاتین از متابولیسم کلیوی ایمی‌پنم	واکنش متقاطع نسبی با پنی‌سیلین‌ها، تأثیرات بر CNS شامل تشنج و گیجی
دوری‌پنم	(MRSA)، باسیل‌های گرم منفی و گونه‌های	جلوگیری می‌کند؛ حذف کلیوی	
مروپنم	پسودوموناس		
ارتاپنم			
منوباکتام‌ها			
آزترئونام	فعالیت فقط بر علیه باکتری‌های گرم منفی: گونه‌های کلبسیلا، پسودوموناس و سراسیا	کاربرد تزریقی؛ حذف کلیوی	ناراحتی گوارشی، سردرد، سرگیجه، عدم حساسیت متقاطع با بتالاکتام‌ها
گلیکوپپتیدها			
وانکومايسين	فعالیت بر علیه گرم مثبت‌ها شامل سویه‌های MRSA و PRSP	تجویز تزریقی (برای کسلستریدیوم دیفیسیل خوراکی) حذف کلیوی فقط در روش‌های تزریق وریدی؛ نیمه عمر طولانی	سندرم «پوست سرخ» به ندرت سمیت کلیوی
تیکوپلاتین	مانند وانکومايسين		
لیپوپپتیدها			
دایتمایسین	فعالیت گرم مثبت؛ مورد استفاده در سپسیس و اندوکاردیت	حذف کلیوی	میوپاتی، پایش هفتگی CPK

۱. همه داروهای فهرست، مهارکننده سنتز دیواره سلولی و باکتری‌کش هستند بجز دایتمایسین که باعث ناپایداری غشاهای دیواره سلولی می‌شود. CPK: کراتین فسفوکیناز، MRSA: استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، PRSP: استرپتوکوک پنومونیه مقاوم به پنی‌سیلین، UT: مجاری ادراری.

کلرامفنیکل، تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، استرپتوگرامین‌ها، ولینزولید

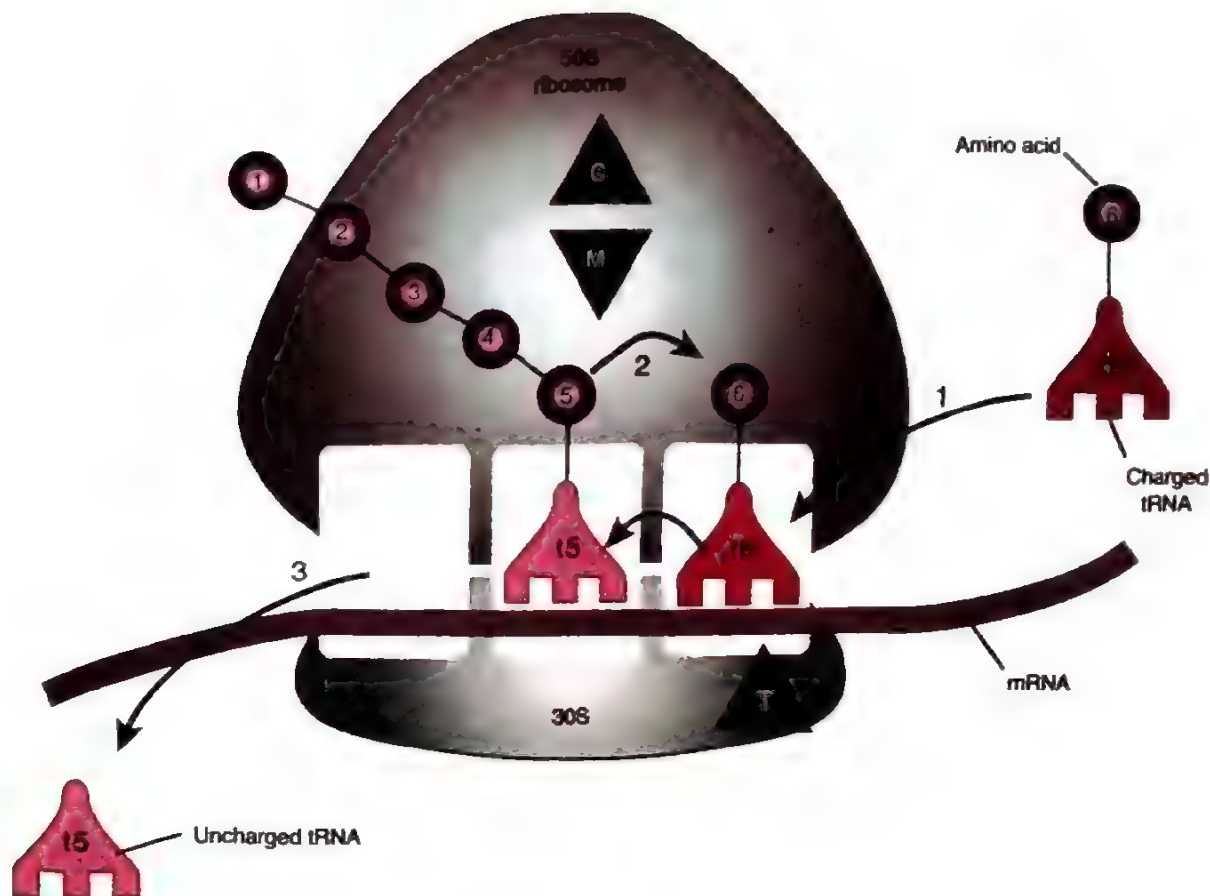
آنتی‌بیوتیک‌هایی که در این فصل شرح داده می‌شوند، ساخت پروتئین باکتریایی را به صورت انتخابی مهار می‌کنند. مکانیسم‌های ساخت پروتئین در میکروارگانیسم‌ها، شبیه به پستانداران نیست. باکتری‌ها ریبوزوم‌های 70S ولی سلول‌های پستانداران ریبوزوم‌های 80S دارند. تفاوت‌هایی در زیرواحدهای ریبوزومی و در ترکیب شیمیایی و عملکرد اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها وجود دارد. چنین تفاوت‌هایی اساس فعالیت انتخابی این داروها علیه میکروارگانیسم‌ها است، بدون آن‌که تأثیری بر ساخت پروتئین در پستانداران داشته باشند.



شده‌اند و امروزه این داروها در موارد انتخابی‌تری به کار می‌روند. اریترومایسین (یک ماکرولید قدیمی) طیف اثر محدودتری دارد، ولی هم‌چنان علیه برخی پاتوژن‌های مختلف فعال است. آزیترومایسین و کلاریترومایسین ماکرولیدهای نیمه‌صناعی هستند و برخی ویژگی‌های آنها با اریترومایسین تفاوت دارد (همچنین کلیندامایسین). داروهای جدید مانند استرپتوگرامین‌ها، لینزولید، تلی‌ترومایسین و تیگسیکلین (آنالوگ تتراسیکلین) علیه برخی باکتری‌های خاص که به آنتی‌بیوتیک‌های قدیمی مقاوم شده‌اند، فعال هستند.

داروهای مهارکننده ساخت پروتئین در باکتری‌ها

داروهای مهارکننده ساخت پروتئین از نظر ساختار شیمیایی و طیف اثر ضد میکروبی با هم متفاوتند. کلرامفنیکل و تتراسیکلین‌ها و آمینوگلیکوزیدها (فصل ۴۵)، اولین مهارکننده‌های ساخت پروتئین باکتریایی هستند که کشف شده‌اند. چون این داروها طیف گسترده ضدباکتری داشتند و تصور می‌شد که عوارض کمی دارند، بیش از حد استفاده شدند. باکتری‌هایی که زمانی بسیار حساس بودند، مقاوم



شکل ۱-۴۴. مراحل ساخت پروتئین باکتریایی و اهداف آنتی‌بیوتیک‌های مختلف. اسید آمینه به شکل دایره نشان داده شده است. کمپلکس mRNA ریبوزومی ۷۰S با زیرواحدهای ۵۰S و ۳۰S مشخص شده‌اند. در مرحله اول، واحد tRNA متصل به اسید آمینه، اسید آمینه ۶ را که به بخش پذیرنده در ریبوزوم ۷۰S متصل شده، حمل می‌کند. پپتیدیل tRNA در محل دهنده، با اسید آمینه ۱ تا ۵ متصل می‌شود. سپس زنجیره اسید آمینه رشد یافته را به اسید آمینه ۶ متصل می‌کند (مرحله ۲ ترانس پپتیداسیون). tRNA فاقد اسید آمینه، در محل آزادسازی دهنده، باقی می‌ماند (مرحله ۳) و زنجیره اسید آمینه ۶ با tRNA مربوط به خودش، به محل پپتیدیل منتقل می‌شود (مرحله ۴، ترانس لوکاسیون). جایگاه‌های اتصال به آنتی‌بیوتیک به صورت مثلث نشان داده شده است. کلرامفنیکل (C) و ماکرولیدها (M) به زیرواحد ۵۰S متصل می‌شوند و ترانس پپتیداسیون را مهار می‌کنند (مرحله ۲). تتراسیکلین (T) به زیرواحد ۳۰S متصل می‌شود و از اتصال واحد tRNA متصل به اسید آمینه جدید، جلوگیری می‌کند (مرحله ۱).

مکانیسم‌های اثر

اکثر آنتی‌بیوتیک‌هایی که در این فصل مطرح شده‌اند، مهارکننده‌های باکتریوستاتیک ساخت پروتئین هستند و در سطح ریبوزومی اثر می‌کنند (شکل ۱-۴۴). به استثنای تتراسیکلین‌ها، محل‌های اتصال این آنتی‌بیوتیک‌ها، به زیرواحد ریبوزومی ۵۰S می‌باشد. کلرامفنیکل با مهار اتصال جزء آمینوآسیل tRNA باردار به محل پذیرنده در مجموعه ریبوزوم - mRNA، ترانس پپتیداسیون (با واسطه پپتیدیل

ترانسفر) را به شکل غیرمستقیم مهار می‌کند. در نتیجه، پپتید در محل دهنده نمی‌تواند به اسید آمینه پذیرنده خود منتقل شود. ماکرولیدها، تلیترومایسین^۱ و کلیندامایسین جایگاه اتصال مشترکی روی ریبوزوم ۵۰S دارند و ترانس پپتیداسیون را مهار می‌کنند. تتراسیکلین‌ها به زیرواحد ریبوزومی ۳۰S در محلی متصل می‌شوند که از اتصال اسید آمینه - tRNA باردار به محل پذیرنده در مجموعه

1- telithromycin

کلرامفنیکل که با واسطه پلاسمید است، به دلیل تولید استیل ترانسفرازهایی است که دارو را غیرفعال می‌کنند.

ت) استفاده‌های بالینی

کلرامفنیکل به علت عوارض خود استفاده‌های بسیار اندکی به عنوان یک داروی سیستمیک دارد. کلرامفنیکل در عفونت‌های شدید سالمونلایی و درمان مننژیت پنوموکوکی و مننگوکوکی در افراد حساس به بتالاکتام به کار می‌رود. گاهی کلرامفنیکل برای بیماری‌های ریکتزایی و عفونت‌های ایجاد شده توسط بی‌هوازی‌ها از جمله باکترئید فراژلیس به کار می‌رود. کلرامفنیکل بطور شایع به عنوان یک داروی ضد میکروبی موضعی به کار می‌رود.

ث) عوارض

۱. اختلالات گوارشی — این اختلالات ممکن است در اثر تحریک مستقیم یا اضافه شدن عفونت (بویژه کاندیدیاز) روی دهد.

۲. مغز استخوان — مهار بلوغ گویچه‌های سرخ، به کاهش اریتروسیت‌های در گردش منجر می‌گردد. این یک عارضه وابسته به دوز و برگشت‌پذیر است. کم‌خونی آپلاستیک، یک عارضه ایدیوسنکراتیک است (یک مورد در هر ۲۵۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ بیمار درمان شده). این عارضه معمولاً برگشت‌ناپذیر بوده و ممکن است مرگبار باشد.

۳. سندرم شیرخوار خاکستری^۱ — این سندرم در شیرخواران روی می‌دهد و با کاهش گلبول‌های قرمز، سیانوز و کلاپس قلبی — عروقی مشخص می‌شود. نوزادان (بویژه نوزادان نارس) نقص گلوکوروونوزیل ترانسفراز کبدی دارند. لذا این نوزادان به دوزی از دارو که در شیرخواران در سن بالاتر قابل تحمل است، بسیار حساس هستند.

۴. تداخلات دارویی — کلرامفنیکل آنزیم‌های کبدی متابولیزه‌کننده دارو را مهار نموده و نیمه‌عمر حذف برخی داروها از جمله فنی‌توئین، تولبوتامید و وارفارین را

ریبوزوم - mRNA جلوگیری می‌کند.

استرپتوگرامین^۱‌ها در مورد اکثر ارگانسیم‌های حساس، باکتری‌کش هستند. این داروها به زیرواحد ریبوزومی 50S متصل می‌شوند و کانال خروجی را که پلی‌پتید در حال رشد از آن می‌گذرد، تنگ می‌کنند. به علاوه، فعالیت tRNA سنتتاز مهار می‌شود که به کاهش tRNA آزاد در داخل سلول می‌انجامد. لینزولید^۲ عمدتاً با کتریوستاتیک است. این دارو به یک جایگاه مخصوص در زیرواحد 50S متصل می‌شود و با مهار تشکیل مجموعه سه‌تایی tRNA - ریبوزوم - mRNA از آغاز ساخت زنجیره پپتیدی جلوگیری می‌کند.

سمیت انتخابی این مهارکننده‌های ساخت پروتئین بر میکروارگانسیم‌ها، با توجه به تفاوت در مولکول‌های هدف، قابل توجه است. کلرامفنیکل به RNA ریبوزومی 80S پستانداران متصل نمی‌شود، ولی می‌تواند عملکرد ریبوزوم‌های میتوکندریایی را که RNA ریبوزومی 70S دارند، مهار کند. تتراسیکلین‌ها تأثیر چندانی بر ساخت پروتئین پستانداران ندارند، زیرا یک مکانیسم خارج‌کننده فعال، از تجمع آنها در داخل سلول جلوگیری می‌نماید.

کلرامفنیکل

الف) طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

کلرامفنیکل یک ساختمان ساده و متمایز دارد که به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها شبیه نیست. تجویز کلرامفنیکل از راه خوراکی مانند روش تزریقی می‌باشد و در سراسر بدن توزیع می‌شود؛ این دارو از سد جفتی و خونی - مغزی به آسانی عبور می‌کند. کلرامفنیکل چرخه روده‌ای - کبدی دارد و بخش کوچکی از مقدار مصرفی، بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود. بخش اعظم این دارو در کبد، توسط گلوکوروونوزیل ترانسفراز غیرفعال می‌شود.

ب) فعالیت ضد میکروبی

کلرامفنیکل طیف اثر ضد میکروبی گسترده‌ای داشته و معمولاً باکتریواستاتیک است. برخی سویه‌های هموفیلوس آنفلوانزا، نیسریا مننژیتیدیس، و باکترئیدها حساسیت زیادی دارند، و برای این ارگانسیم‌ها ممکن است کلرامفنیکل اثر باکتری‌کش داشته باشد. این دارو اثری بر کلامیدیا ندارد. مقاومت به

1- streptogramins

2- linezolid

3- gray baby syndrome

افزایش می‌دهد.

تتراسیکلین‌ها

الف) طبقه‌بندی

داروهای این گروه، آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک با طیف گسترده‌اند و فعالیت آنها علیه یک ارگانیزم، تفاوت چندانی ندارد.

ب) فارماکوکینتیک

جذب خوراکی این داروها متغیر است (بویژه در رابطه با داروهای قدیمی‌تر) و غذا و کاتیون‌های چندظرفیتی (کلسیم، آهن، آلومینیم) می‌تواند جذب را مختل کند. تتراسیکلین‌ها توزیع بافتی گسترده‌ای دارند و از سد جفتی عبور می‌کنند. تمام تتراسیکلین‌ها چرخه روده‌ای - کبدی دارند. داکسی‌سیکلین عمدتاً از راه مدفوع و سایر داروها عمدتاً از راه ادرار دفع می‌شوند. نیمه‌عمر داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین^۱ بیش از سایر تتراسیکلین‌ها است. تیگسیکلین^۲ تنها به صورت وریدی قابل مصرف است و با نیمه‌عمر ۳۰-۳۶ ساعت از صفرا دفع می‌شود.

پ) فعالیت ضدباکتری

تتراسیکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مؤثر بر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، ریکتزیه، کلامیدیا، مایکوپلاسما و برخی تک‌یاخته‌ها هستند.

با این حال، مقاومت به اغلب تتراسیکلین‌ها شایع است. مکانیسمهای مقاومت شامل مکانیسمهای تکاملی (پمپ‌های تخلیه‌کننده) برای بیرون ریختن تتراسیکلین‌ها و تشکیل پروتئینهای محافظتی ریبوزومی هستند که با اتصال تتراسیکلین‌ها تداخل می‌کنند. این مکانیسمها سبب مقاومت به تیگسیکلین در اغلب ارگانیزمها نمی‌شوند، به استثنای پمپ‌های تخلیه‌کننده چند دارویی در گونه‌های پروتئوس و سودومونا.

ت) کاربردهای بالینی

۱. کاربردهای اصلی - تتراسیکلین‌ها داروهای انتخابی در درمان عفونت‌های ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه (در

بزرگسالان)، کلامیدیا، ریکتزیا و ویبریوها و برخی اسپروکت‌ها هستند. در حال حاضر داکسی‌سیکلین، بعنوان جایگزین ماکرولیدها در آغاز درمان پنومونی اکتسابی از جامعه به کار می‌رود.

۲. کاربردهای ثانویه - تتراسیکلین‌ها داروهای جایگزین در درمان سیفلیس هستند. همچنین تتراسیکلین‌ها در درمان عفونت‌های تنفسی ناشی از ارگانیزم‌های حساس، پیشگیری از عفونت در برونشیت مزمن، درمان لپتوسپیروز و درمان آکنه به کار می‌روند.

۳. کاربردهای انتخابی - برخی تتراسیکلین‌ها در درمان زخم گوارشی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری (تتراسیکلین)، بیماری لایم (داکسی‌سیکلین) و وضعیت ناقل مننگوکوک (مینوسیکلین) به کار می‌روند. همچنین داکسی‌سیکلین برای درمان آمیبازیس (فصل ۵۲) و پیشگیری از مالاریا تجویز می‌شود. دمکلوسیکلین^۳ تأثیر ADH را بر کلیه مهار می‌کند و در درمان تومورهای مولد ADH به کار می‌رود (فصل ۱۵).

۴. تیگسیکلین - اشکال منحصر به فرد این مشتق مینوسیکلین دارای طیف وسیع عملکرد هستند که شامل اثر بر ارگانیزمهای مقاوم به تتراسیکلین‌های استاندارد نیز می‌شود. فعالیت ضد میکروبی تیگسیکلین‌ها علیه کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به متی‌سیلین (سوش‌های MRSA) و وانکومایسین (سوش‌های VRE)، باکتریهای گرم منفی تولیدکننده بتالاکتاماز، بی‌هوازی‌ها، کلامیدیا و مایکوباکتری‌ها می‌باشد. این دارو، فقط به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود.

ت) عوارض

۱. اختلالات گوارشی - تأثیر این داروها بر دستگاه گوارش، از تهوع و اسهال خفیف تا شدید و کولیت بالقوه مرگبار متغیر است. اختلال در فلور طبیعی، به کاندیدیاز (دهانی و واژینال) و به ندرت، اضافه شدن عفونت‌های

1- minocycline

2- tigeccycline

3- demeclocycline

اکثر بافت‌های بدن توزیع می‌شوند، ولی ویژگی آزیترومایسین این است که غلظت آن در بافت‌ها و فاگوسیت‌ها بسیار بیشتر از سطح پلاسمایی این دارو می‌باشد. دفع آزیترومایسین (از طریق صفرا) و کلاریترومایسین (از طریق متابولیسم کبدی و دفع ادراری دارو بدون تغییر) نسبتاً سریع است (نیمه عمر به ترتیب ۲ و ۶ ساعت). آزیترومایسین به کندی (نیمه عمر ۲ تا ۴ روز) و عمدتاً به شکل داروی بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود.

ب) فعالیت ضدباکتری

آزیترومایسین علیه بسیاری از گونه‌های کامپیلوباکتر، کلامیدیه، مایکوپلاسما، لژیونلا، کوکسی‌های گرم مثبت، و برخی ارگانیزم‌های گرم منفی فعال است. طیف فعالیت آزیترومایسین و کلاریترومایسین شبیه به آریترومایسین است، ولی فعالیت بیشتری علیه کلامیدیه مجموعه مایکوپلاکتروم آویوم و توکسوپلاسما دارند.

آزیترومایسین همچنین به عنوان جایگزین سفتریاکسون در درمان سوزاک و پنی‌سیلین در درمان سیفلیس مؤثر است. مقاومت به ماکرولیدها در ارگانیزم‌های گرم مثبت به واسطه پمپ‌های تخلیه‌کننده و تولید یک متیلاز است که یک گروه متیل به جایگاه اتصال ریبوزومی متصل می‌کند. مقاومت متقاطع بین ماکرولیدها کامل است. در مورد سویه‌های مولد متیلاز، مقاومت متقاطع نسبی با سایر داروهایی وجود دارد که به محل مشابه اتصال ماکرولیدها به ریبوزوم، متصل می‌شوند (از جمله کلیندامایسین و استرپتوگرامین‌ها). مقاومت در خانواده باکتریهای روده‌ای (انتروباکتریا) در اثر تولید استرازهایی است که دارو را متابولیزه می‌کنند.

پ) کاربردهای بالینی

آریترومایسین در درمان عفونت‌های ناشی از مایکوپلاسما پنومونه، کورنه باکتریوم، کمپیلوباکتر ژژونی، کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدوفیلای پنومونه، لژیونلا پنوموفیلا، اورپلاسما اورلیستیکوم، و بوردتلا پرتوسیس مؤثر است. همچنین آریترومایسین علیه کوکسی‌های گرم مثبت (اما نه استرپتوکوک پنومونه مقاوم به پنی‌سیلین [PRSP]) و استافیلوکوک‌های مولد بتالاکتاماز (ولی نه سویه‌های

باکتریایی (استافیلوکوک طلایی یا کلستریدیوم دیفیسیل) می‌انجامد.

۲. **استخوان‌ها و دندان‌ها** — تماس جنین با تتراسیکلین‌ها ممکن است به دیسپلازی مینای دندان و اختلال در رشد استخوان منجر گردد. هرچند تجویز تتراسیکلین‌ها در دوران بارداری ممنوع است، ممکن است وضعیتی پیش آید که فواید این داروها بیش از عوارض آنها باشد. تجویز تتراسیکلین‌ها در اطفال کم‌سن و سال ممکن است به دیسپلازی مینا و بدشکلی تاج دندان‌های دائمی بیانجامد.

۳. **سمیت کبدی** — دوز بالای تتراسیکلین‌ها، بویژه در زنان باردار و افراد دارای سابقه بیماری کبدی، می‌تواند عملکرد کبدی را مختل و نکرóz کبدی ایجاد کند.

۴. **عوارض کلیوی** — سندرم فانکونی (نوعی از اسیدوز توبولی کلیه) ممکن است به واسطه تتراسیکلین‌هایی که تاریخ مصرف آنها سپری شده، رخ دهد. هرچند این داروها مستقیماً آسیب کلیوی ایجاد نمی‌کنند، ممکن است بیماری کلیوی از قبل موجود را تشدید کنند.

۵. **حساسیت به نور** — تتراسیکلین‌ها (بویژه دمکلوسیکلین) ممکن است حساسیت پوست به نور فرابنفش را افزایش دهند.

۶. **عوارض دهلیزی (وستیبولار)** — سرگیجه برگشت‌پذیر و وابسته به دوز در پی مصرف داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین گزارش شده است.

ماکرولیدها

الف) طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید (آریترومایسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین)، ساختمان حلقوی لاکتونی بزرگ دارند که مولکول‌های قند به آن متصل شده‌اند. این داروها فراهمی‌زیستی خوراکی خوبی دارند، ولی غذا می‌تواند جذب آزیترومایسین را مختل کند. ماکرولیدها در

(MRSA) فعال است.

تلیترومایسین

تلیترومایسین یک کتولید با ساختمان مشابه ماکرولیدها است. مکانیسم اثر و طیف ضد میکروبی این دارو مشابه اریترومایسین است. با این حال، برخی سویه‌های مقاوم به ماکرولید، به تلیترومایسین حساس هستند، زیرا اتصال این دارو به ریبوزومها قوی‌تر است و یک سوپسترای مناسب برای پمپ تخلیه‌کننده دارو محسوب نمی‌شود. کاربردهای بالینی این دارو عبارتند از: پنومونی اکتسابی از جامعه و عفونت‌های ایجاد شده توسط ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو. تلیترومایسین یک بار در روز از راه خوراکی تجویز و از طریق صفرا و ادرار دفع می‌شود. عوارض جانبی آن عبارتند از اختلال عملکرد کبد و طولانی شدن فاصله QTc. این دارو یک مهارکننده سیستم متابولیزه‌کننده دارویی CYP3A4 می‌باشد.

کلیندامایسین

الف) طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

کلیندامایسین ساخت پروتئین باکتریایی را با مکانیسم مشابه ماکرولیدها مهار می‌کند، هرچند از نظر شیمیایی با آنها تفاوت دارد. مکانیسم‌های مقاومت به این دارو عبارتند از: متیلاسیون جایگاه اتصال در زیرواحد ریبوزومی 50S و غیرفعال کردن آنزیمی. بی‌هوازی‌های گرم منفی ذاتاً مقاومت دارند زیرا نفوذ کلیندامایسین در غشای خارجی آنها ضعیف است. مقاومت متقاطع بین کلیندامایسین و ماکرولیدها شایع است. نفوذ خوب به بافت‌ها در پی جذب خوراکی مشاهده می‌شود. کلیندامایسین از طریق متابولیسم کبدی و بخش دیگر از راه صفراوی و کلیوی دفع می‌شود.

ب) کاربردهای بالینی و عوارض

کاربرد اصلی کلیندامایسین در درمان عفونت‌های شدید ناشی از برخی بی‌هوازی‌ها (مانند باکترئید) می‌باشد. کلیندامایسین به عنوان یک داروی جایگزین علیه کوکسی‌های گرم مثبت (در برابر سویه‌های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین اکتسابی از جامعه فعال است) به کار می‌رود و امروزه برای پیشگیری از اندوکاردیت در افراد

آزیترومایسین طیف فعالیت مشابهی دارد، ولی علیه هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس و نیسریا فعال‌تر است. تک‌دوز آزیترومایسین (به دلیل نیمه‌عمر طولانی) برای درمان عفونت‌های ادراری - تناسلی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس کافی است و یک دوره ۴ روزه درمان با آزیترومایسین برای پنومونی اکتسابی از جامعه به کار می‌رود. طیف فعالیت ضد میکروبی کلاریترومایسین و کاربردهای بالینی بالقوه آن مشابه اریترومایسین است. کلاریترومایسین برای پیشگیری و درمان عفونت‌های ناشی از مجموعه مایکوباکتریوم آویوم و به عنوان جزئی از رژیم دارویی برای زخم ناشی از هلیکوباکتر پیلوری تجویز می‌شود.

Fidaxomicin نوعی آنتی‌بیوتیک ماکرولید با طیف اثر محدود است که بطور انتخابی، بر علیه باکتری‌های بی‌هوازی و هوازی گرم مثبت فعال می‌باشد و ساخت پروتئین را مهار می‌کند. جذب سیستمیک این دارو از راه خوراکی اندک است. تأثیر فیداکسومیسین به اندازه و انکومایسین برای درمان کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل تأیید شده است و احتمالاً با مصرف این دارو، احتمال عود این بیماری کمتر است.

ت) عوارض

عوارض جانبی خصوصاً در اریترومایسین عبارتند از: تحریک گوارشی (شایع) از طریق تحریک گیرنده‌های موتیلین، یثورات جلدی و اتوزینوفیلی. هپاتیت حاد کلستاتیک در اثر بیش‌حساسیتی ممکن است در پی مصرف اریترومایسین استولات رخ دهد. هپاتیت در اطفال نادر است، ولی خطر هپاتیت ناشی از اریترومایسین استولات در زنان باردار بیشتر است. اریترومایسین آنزیم‌های سیتوکروم P450 کبدی را مهار می‌کند و سطح پلاسمایی داروهای ضد انعقاد، کاربامازپین، سیسپارید، دیگوکسین و تیوفیلین را افزایش می‌دهد. تداخلات دارویی مشابه با کلاریترومایسین گزارش شده است. حلقه لاکتون آزیترومایسین اندکی با سایر ماکرولیدها متفاوت است و تداخلات دارویی آن ناشایع می‌باشد، زیرا آزیترومایسین سیتوکروم P450 کبدی را مهار نمی‌کند.

مهارکننده های ساخت پروتئین ندارد. مقاومت (که تا به امروز نادر بوده) شامل کاهش میل اتصال دارو به جایگاه اتصال خود می باشد. لینزولید بصورت فرآورده های خوراکی و تزریقی در دسترس است. از لینزولید باید در درمان عفونت هایی که به علت باکتری های گرم مثبت مقاوم به چند دارو ایجاد شده اند، استفاده نمود. دارو در کبد متابولیزه می شود و نیمه عمر حذف آن ۴-۶ ساعت است. ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی از عوارض این دارو است که اغلب در افراد مبتلا به ضعف ایمنی دیده می شود. لینزولید در ایجاد سندرم سروتونین در بیمارانی که داروهای SSRIs دریافت می کنند، دخیل است.

سوالات

۱. یک دختر ۴ ساله بعد از خوردن قرص هایی که برای درمان دیسانتری باکتریایی والدش در سفر به خارج از ایالات متحده تجویز شده بود، به بیمارستان آورده شده است. بیمار در طی ۲۴ ساعت اخیر چندین بار استفراغ کرده و به اسهال (با مدفوع سبز رنگ) دچار شده است. بیمار اکنون خواب آلود و رنگ پوست او خاکستری است. سایر یافته های بالینی عبارتند از: کاهش درجه حرارت بدن، افت فشارخون، و اتساع شکم. کدام دارو می تواند چنین علائمی ایجاد کند؟

(الف) آمپی سیلین

(ب) آزیترومایسین

(ج) کلرامفنیکل

(د) داکسی سیکلین

(ه) اریترومایسین

۲. مکانیسم اثر ضدباکتری تتراسیکلین کدام است؟

(الف) مقابله با فعالیت ترانس لوکاز باکتریایی

(ب) اتصال به زیرواحد ریبوزومی 50S

(ج) مهار RNA پلیمراز وابسته به DNA

(د) مهار اتصال آمینوآسیل - tRNA به ریبوزوم های باکتری

(ه) مهار انتخابی پپتیدیل ترانسفرازهای ریبوزومی

۳. کلاریترومایسین و اریترومایسین طیف اثر بسیار مشابه

مبتلا به بیماری دریچه ای که آلرژی به پنی سیلین دارند، تجویز می شود. هم چنین کلیندامایسین علیه پنوموسیتیس جیرووسی فعال است و به صورت ترکیب با پریمتامین در توکسوپلاسموز وابسته به ایدز به کار می رود. عوارض جانبی کلیندامایسین عبارتند از: تحریک گوارشی، بثورات جلدی، نوتروپنی، اختلال عملکرد کبد، و احتمال اضافه شدن عفونت (مانند کولیت غشای کاذب ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل).

استرپتوگرامین ها

کینوپریستین^۱ - دالفوپریستین^۲ (ترکیبی از دو استرپتوگرامین) باکتری کش است (رجوع به مبحث قبلی در مورد مکانیسم اثر). مدت اثر ضدباکتری آن، از نیمه عمر دو جزء ترکیب، بیشتر است (اثر متعاقب آنتی بیوتیک). طیف ضدباکتری مشتمل است بر پنوموکوک های مقاوم به پنی سیلین، استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین (MRSA)، استافیلوکوک های مقاوم به وانکومایسین (VISA)، و انتروکوک فاسیوم مقاوم. انتروکوک فاسیوم به طور ذاتی از طریق سیستم پمپ تخلیه مقاوم است. تجویز داخل وریدی این دارو ممکن است دردناک باشد و یک سندرم درد عضلانی - درد مفصلی را ایجاد نماید. استرپتوگرامین ها مهارکننده های قوی CYP3A4 هستند و سطح پلاسمایی بسیاری از داروها را افزایش می دهند (از جمله آستemizول، سیسپارید، سیکلوسپورین، دیازپام، مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلوئوزیدی، و وارفارین).

لینزولید

لینزولید نخستین عضو از یک گروه آنتی بیوتیکی جدید موسوم به اگسازولیدینون ها است. لینزولید علیه بسیاری از کوکسی های گرم مثبت مقاوم به دارو، از جمله سویه های مقاوم به پنی سیلین (MRSA، PRSP) و وانکومایسین (مانند VRE) فعال است. این دارو علیه لیستریا مونوسیتوز و کورینه باکتری ها فعال است. لینزولید به یک جایگاه اختصاصی در زیرواحد ریبوزومی 50S (RNA ریبوزومی) متصل می شود که هیچ مقاومت متقاطع با سایر

ج) اریترومايسين ۱ ساعت قبل و ۴ ساعت بعد از اقدام دندانپزشکی
 د) وانکومايسين ۱۵ دقیقه قبل از اقدام دندانپزشکی
 ه) پیشگیری لازم نیست، زیرا بیمار در گروه کم‌خطر قرار دارد.

۹-۷: یک زن ۲۴ ساله با شکایت از سرفه خشک، سردرد، تب، و بی‌حالی در عرض سه چهار روز اخیر به پزشک مراجعه کرده است. بیمار تا حدودی مشکل تنفسی دارد و در معاینه قفسه‌سینه، به جز سمع رال، هیچ علامتی از درگیری ریوی یافت نمی‌شود. با این حال، ارتشاحات لکه‌ای وسیع در رادیوگرافی قفسه‌سینه مشاهده می‌شود. در رنگ‌آمیزی گرم خلط، هیچ باکتری مشاهده نمی‌شود. بیمار معتقد است یکی از همکارانش به بیماری مشابه دچار شده است. سابقه هیچ بیماری مهمی در این فرد وجود ندارد. بیمار لوراتادین (برای آلرژی)، مولتی‌ویتامین و قرص آهن مصرف می‌کند. بیمار حداقل ۶ فنجان قهوه و نوشابه‌های کافئین‌دار در روز مصرف می‌کند. تشخیص پنومونی اکتسابی از جامعه تأیید می‌شود.

۷. در رابطه با درمان این بیمار کدام دارو مناسب است؟

- الف) آمپی‌سیلین
- ب) کلیندامایسین
- ج) داکسی‌سیکلین
- د) لینزولید
- ه) وانکومايسين

۸. اگر برای درمان این بیمار از یک اریترومايسين استفاده شود، کدام یک از توصیه‌های زیر به بیمار لازم است؟

- الف) پرهیز از تماس با نور خورشید
- ب) قطع مصرف قرص آهن
- ج) کاهش مصرف نوشابه‌های کافئین‌دار
- د) اندازه‌گیری BUN یا کراتینین قبل از درمان
- ه) قطع موقت لوراتادین

۹. یک دوره درمان ۵ روزه جهت درمان پنومونی اکتسابی جامعه، در این بیمار در صورت استفاده از کدام دارو تداخل دارویی کمتری دارد و مؤثر است؟

- الف) اریترومايسين
- ب) کلیندامایسین

دارند. مزیت اصلی کلاریترومايسين چیست؟
 الف) آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو را مهار نمی‌کند.
 ب) تک‌دوز آن عفونت‌های مایکوپلاسمایی را درمان می‌کند.

ج) بر علیه مجموعه هلیکوباکتریلوری مؤثرتر است.
 د) بر استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین مؤثر است.
 ه) علیه استرپتوکوک‌های مقاوم به اریترومايسين مؤثر است.

۴. مکانیسم اصلی مقاومت ارگانیزم‌های گرم مثبت به ماکرولیدها از جمله اریترومايسين کدام است؟
 الف) تغییر در زیرواحد 30S ریبوزومی

ب) کاهش نفوذپذیری غشای سیتوپلاسمی به دارو
 ج) تولید استیل‌ترانسفرازهایی که دارو را غیرفعال می‌کند.
 د) تولید استرازهایی که حلقه لاکتون را هیدرولیز می‌کنند.
 ه) متیلاسیون جایگاه اتصال در زیرواحد ریبوزومی 50S
 ۵. یک زن ۲۶ ساله بدلیل احتمال ابتلا به عفونت کلامیدیایی به یک کلینیک مجاور مراجعه کرده است. پزشک برای وی داکسی‌سیکلین خوراکی بمدت ۱۴ روز تجویز کرده است. سه هفته بعد، بیمار با سرویسیت موکوسی - چرکی مراجعه می‌کند. بیمار بیان می‌کند که به دلیل مشکلات مالی، از خرید دارو منصرف شده است. بهترین اقدام در این مرحله کدام است؟
 الف) به تعویق انداختن درمان تا زمانی که ارگانیزم مسبب بیماری شناسایی شود.

ب) بازنویسی نسخه اولیه بیمار (داکسی‌سیکلین خوراکی)

ج) درمان با تک‌دوز خوراکی اریترومايسين

د) درمان با تک‌دوز داخل وریدی آموکسی‌سیلین

ه) تجویز اریترومايسين خوراکی به مدت ۱۰ روز

۶. یک بیمار ۵۵ ساله و دارای دریچه مصنوعی قلب، برای رفع مشکل ریشه دندان، به دندانپزشک مراجعه کرده است. چند سال پیش، بیمار در پی تجویز پروکائین بنی‌سیلین G، به یک واکنش آلرژیک شدید دچار شد. برای پیشگیری از اندوکاردیت باکتریایی، کدام دارو به صورت خوراکی مناسب‌تر است؟

- الف) آموکسی‌سیلین ۱۰ دقیقه قبل از اقدام دندانپزشکی
- ب) کلیندامایسین ۱ ساعت قبل از اقدام دندانپزشکی

ج) داکسی‌سیکلین

د) اریترومایسین

ه) وانکومایسین

۱۰. کدام یک از جملات زیر در رابطه با ترکیب کینوپریستین - دالفوپریستین صحیح است؟

الف) در درمان عفونتهای ناشی از انتروکوک فکالینس مفیدند.

ب) یک داروی موثر در درمان عفونت استرپتوکوکی مقاوم به چند دارو می‌باشد.

ج) با کتریوستاتیک است.

د) FDA در مورد سمیت شدید کبدی با این داروها هشدار داده است.

ه) سبب افزایش تولید آنزیمهای متابولیزه‌کننده دارو در کبد می‌شود.

پاسخ‌ها

۱. در خارج از ایالات متحده کلرامفنیکل جهت درمان دیسانتری باسیلی بطور شایع به کار می‌رود. کلرامفنیکل سبب سرکوب برگشت‌پذیر و وابسته به دوز خونسازی می‌شود. اگرچه سندرم شیرخوار خاکستری نخستین بار در نوزادان توصیف شد، سندرم مشابه در پی مسمومیت با کلرامفنیکل در سایر اطفال و بزرگسالان (بویژه در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کبدی) گزارش شده است. پاسخ گزینه "ج" است.

۲. تتراسیکلین با مهار اتصال آمینوآسیل - tRNA به ریبوزوم‌های باکتری، از ساخت پروتئین باکتری جلوگیری می‌کند. کلرامفنیکل پیتیدیل ترانسفراز را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "د" است.

۳. کلاریترومایسین را می‌توان با تعداد دفعات کمتری نسبت به اریترومایسین تجویز کرد، لیکن تک‌دوز آن نمی‌تواند ارگانسیم‌های حساس را نابود کند. ارگانسیم‌های مقاوم به اریترومایسین (از جمله پنوموکوک‌ها و استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین)، به سایر ماکرولیدها هم مقاوم هستند. تداخلات دارویی به دلیل مهار سیتوکروم P450 توسط کلاریترومایسین رخ می‌دهد. تأثیر کلاریترومایسین بر مجموعه مایکروباکتریوم آویوم، توکسوپلازماگوندی و هلیکوباکتری پیلوری، بیش از اریترومایسین است. پاسخ

گزینه "ج" است.

۴. تولید متیلاز و متیلاسیون جایگاه گیرنده، علت مقاومت ارگانسیم‌های گرم مثبت به ماکرولیدها است. این آنزیم‌ها ممکن است قابل‌القا با ماکرولیدها یا ذاتی ارگانسیم باشند؛ در حالت اخیر، مقاومت متقاطع بین ماکرولیدها و کلیندامایسین روی می‌دهد. افزایش تولید پمپ خروجی، مکانیسم دیگر مقاومت به ماکرولیدها است. در کلی‌فرم‌ها مکانیسم مقاومت در مقابل ماکرولیدها، تولید استراز است. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. سرویسیت یا اورتریت اغلب ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس می‌باشد. چنین عفونت‌هایی ممکن است هم‌زمان با سوزاک کسب شده باشند، لیکن به دلیل دوره کمون طولانی عفونت کلامیدیایی، سیر طولانی‌تری داشته باشند. درمان با داکسی‌سیکلین خوراکی به مدت ۱۴ روز (که معمولاً تجویز می‌شود) می‌تواند کلامیدیا تراکوماتیس و اکثر ارگانسیم‌های دیگر مسبب سرویسیت یا اورتریت غیرسوزاکی را نابود کند. به دلیل عدم پایداری این بیمار، بهترین درمان، تجویز تک دوز خوراکی آزیترومایسین در مطب است. پاسخ گزینه "ج" است.

۶. این بیمار در گروه پرخطر برای اندوکاردیت باکتریایی قرار دارد و باید قبل از کار بر روی ریشه دندان، آنتی‌بیوتیک پیشگیرانه دریافت کند. براساس توصیه انجمن قلب آمریکا، کلیندامایسین باید در افراد حساس به پنی‌سیلین‌ها تجویز شود. اریترومایسین خوراکی توصیه نمی‌شود، زیرا این دارو مؤثرتر از کلیندامایسین نیست و عوارض گوارشی بیشتری دارد. برای پیشگیری در افراد پرخطر دچار آلرژی به پنی‌سیلین، قبل از جراحی دستگاه گوارش تحتانی و دستگاه ادراری - تناسلی، وانکومایسین داخل وریدی (گاه به همراه جنتامایسین) به کار می‌رود. اگر تجویز یک نوع پنی‌سیلین آلرژی ایجاد کند، تجویز سایر پنی‌سیلین‌ها نیز آلرژی ایجاد خواهد کرد. پاسخ گزینه "ب" است.

۷. معمولاً شناسایی قطعی علت پنومونی اکتسابی از جامعه (CAP - community acquired pneumonia) مشکل است. تقریباً ۸۰٪ موارد CAP به علت عوامل بیماری‌زای شناخته شده از جمله استرپتوکوک پنومونه، هموفیلوس آنفلوانزا یا موراکسلا کاتارالینس و ۱۵٪ به

علت پاتوژن‌های غیرحیوانی ناشناخته از جمله گونه‌های لژیونلا، مایکوپلاسما یا کلامیدیا پنومونیه ایجاد می‌شوند. معمولاً، درمان تک‌دارویی عوامل بیماری‌زای معمول و غیرمعمول CAP نیازمند درمان دو دارویی است. درمان تک‌دارویی با یک ماکرولید، داکسی‌سیکلین یا یک کینولون فعال علیه پاتوژن‌های دستگاه تنفسی (فصل ۴۶) انجام می‌شود. آموکسی‌سیلین، کلیندامایسین، و وانکومایسین فعالیت اندکی علیه پاتوژن‌های غیرمعمول در CAP دارند. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. مهار سیتوکروم P450 کبدی توسط اریترومایسین، تداخلات دارویی مهمی ایجاد می‌کند. اگرچه اریترومایسین متابولیسم لوراتادین را مهار نمی‌کند اما سیتوکروم P450 نوع CYP1A2 که مسئول متابولیسم متیل‌گزانتین‌ها است را مهار می‌کند. در نتیجه، مصرف هم‌زمان با کافئین فراوان ممکن است عوارض قلبی و CNS ایجاد کند. برخلاف تراسیکلین‌ها، جذب خوراکی اریترومایسین تحت تأثیر کاتیون‌ها قرار نمی‌گیرد و این دارو حساسیت به نور ایجاد نمی‌کند. چون اریترومایسین

از طریق صفرا دفع می‌شود، بررسی عملکرد کلیه قبل از تجویز ضروری نیست. پاسخ گزینه "ج" است.

۹. چون اریترومایسین نیمه عمری بیش از ۷۰ ساعت دارد، می‌تواند روزانه و طی یک دوره پنج روزه برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه استفاده شود. برخلاف سایر ماکرولیدها، اریترومایسین آنزیم‌های سیتوکروم P450 درگیر در متابولیسم داروها را مهار نمی‌کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. ترکیب کینوپریستین - دالفوپریستین علیه بسیاری از کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به دارو (از جمله استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین و انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین) باکتری‌کش است. استرپتوگرامین‌ها بر علیه انتروکوک فاسیوم (نه انتروکوک فکالیز) فعالیت می‌کنند. استرپتوگرامین‌ها، مهارکننده قوی CYP3A4 هستند و با متابولیسم بسیاری از داروهای دیگر تداخل می‌کنند. استرپتوگرامین‌ها، هپاتوتوکسیک نیستند. پاسخ گزینه "ب" است.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مکانیسم اثر (یک جمله درباره هر رده دارویی) داروهای مهارکننده ساخت پروتئین باکتریایی را شرح دهید.
- مکانیسم مقاومت باکتریایی به هر یک از این گروه‌های دارویی را شرح دهید.
- اصلی‌ترین داروها در هر گروه و سه کاربرد اصلی آنها را نام ببرید.
- ویژگی‌های خاص فارماکوکینتیک این داروها را توضیح دهید.
- عوارض اصلی داروهای مهم هر گروه را نام ببرید.

جدول خلاصه دارویی: تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، و دیگر مهارکننده ساخت پروتئین

زیر گروه	مکانیسم اثر	فعالیت و موارد مصرف بالینی	فارماکوکینتیک و عوارض	عوارض
تتراسیکلین‌ها				
تتراسیکلین داکسی‌سیکلین مینوسیکلین تیگسیکلین	به واحد ریبوزومی ۳۰S متصل می‌شوند؛ باکتریوستاتیک هستند؛ تیگسیکلین بیشترین طیف را دارد و مقاومت به آن کمتر شایع است.	عفونت‌های ناشی از کلامیدیا، مایکوپلاسما، ریکتزیا، اسپروکت‌ها و هلیکوباکتر پیلوری؛ درمان آکنه با دوز پایین	تجویز خوراکی، وریدی، پاکسازی کلیوی و صفراوی، داکسی‌سایکلین اصولاً حذف گوارشی و نیمه عمر طولانی	ناراحتی گوارشی، رسوب در استخوان‌ها و دندان‌های رشد یافته، حساسیت به نور، افزوده شدن عفونت‌ها
ماکرولیدها				
اریترومایسین آزیترومایسین کلاریترومایسین تلیترومایسین فیداکسومیسین	به واحد ریبوزومی ۵۰S متصل می‌شوند؛ باکتریوستاتیک هستند، کمترین مقاومت به تلیترومایسین	پنومونی اکتسابی از جامعه، سیاه‌سرفه، عفونت‌های کورینه باکتريا و کلامیدیا	تجویز خوراکی، وریدی، برای اریترومايسين، آزیترومایسین؛ پاکسازی کبدی، نیمه عمر بالا در آزیترومایسین (>۲۰ ساعت)	ناراحتی گوارشی، اختلال عملکرد کبدی، طولانی شدن QT، مهار CYP450 (نه آزیترومایسین)
لینکوزامیدها				
کلیندامایسین	به زیر واحد ریبوزومی ۵۰S متصل می‌شود؛ باکتریوستاتیک است.	عفونت‌های بی‌هوازی و پوست و بافت نرم	تجویز خوراکی، وریدی، پاکسازی کبدی	ناراحتی گوارشی، کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل
استرپتوگرامین‌ها				
کینوپریستین - دالفوپریستین	به زیر واحد ۵۰S ریبوزومی متصل می‌شود؛ باکتری کش هستند.	عفونت‌های استافیلوکوکی؛ E. faecium مقاوم به ونکومایسین	تجویز وریدی، پاکسازی کلیوی	میالژی و آرترالژی وابسته به انفوزیون، مهار CYP450
کلرامفنیکل	به زیر واحد ریبوزومی ۵۰S متصل می‌شود؛ باکتریواستاتیک است.	طیف گسترده، اما معمولاً داروی جایگزین است.	تجویز خوراکی و وریدی؛ پاکسازی کبدی، نیمه عمر کوتاه	کم‌خونی وابسته به دوز؛ سندرم بچه خاکستری
اکسازولین‌دیون				
لینزولید	به ۲۳S RNA از زیر واحد ۵۰S متصل می‌شود. باکتریواستاتیک است.	فعالیت بر علیه MRSA، PRSP و سویه‌های VRE	تجویز خوراکی و وریدی؛ پاکسازی کبدی	کم‌خونی وابسته به دوز، نوروپاتی، التهاب عصبی بی‌ثباتی، سندرم سروتونین در همراهی با SSRI

MRSA: استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین، PRSP: پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین، SSRI: مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، VRE: انتروکوک مقاوم به ونکومایسین.

روش‌های اثر ضد میکروبی

بار در روز می‌باشد.

فارماکوکینتیک

آمینوگلیکوزیدها آمینوگندهایی هستند که با پیوندهای گلیکوزیدی به هم متصل شده‌اند. آمینوگلیکوزیدها ترکیبات قطبی هستند و از راه خوراکی جذب نمی‌شوند. برای مشاهده اثر سیستمیک، این داروها را باید از راه تزریقی وریدی یا داخلی عضلانی به کار برد؛ نفوذ آنها به بافت‌ها، محدود است و به راحتی از سد خونی مغز عبور نمی‌کنند. راه اصلی دفع این داروها، پالایش گلومرولی است و سطح پلاسمایی آنها، با تغییر در عملکرد کلیه، به شدت تغییر خواهد کرد. دفع آمینوگلیکوزیدها با پاکسازی کراتینین رابطه مستقیم دارد. اگر کارکرد کلیه طبیعی باشد، نیمه‌عمر آمینوگلیکوزیدها ۲-۳ ساعت خواهد بود. در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی، تعدیل دوز برای اجتناب از افزایش سطح پلاسمایی به حد سمی، ضروری است. پایش سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها، یک روش مناسب برای انتخاب و تعدیل دوز است. در رژیم‌های قدیمی (تجویز دو یا سه بار در روز)، حداکثر سطح سرمی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از تجویز و حداقل سطح سرمی دقیقاً قبل از تجویز دوز بعدی حاصل می‌شود. با تجویز روزانه یک بار، حداکثر سطوح اهمیت کمی دارند چون آنها بالا خواهند بود.

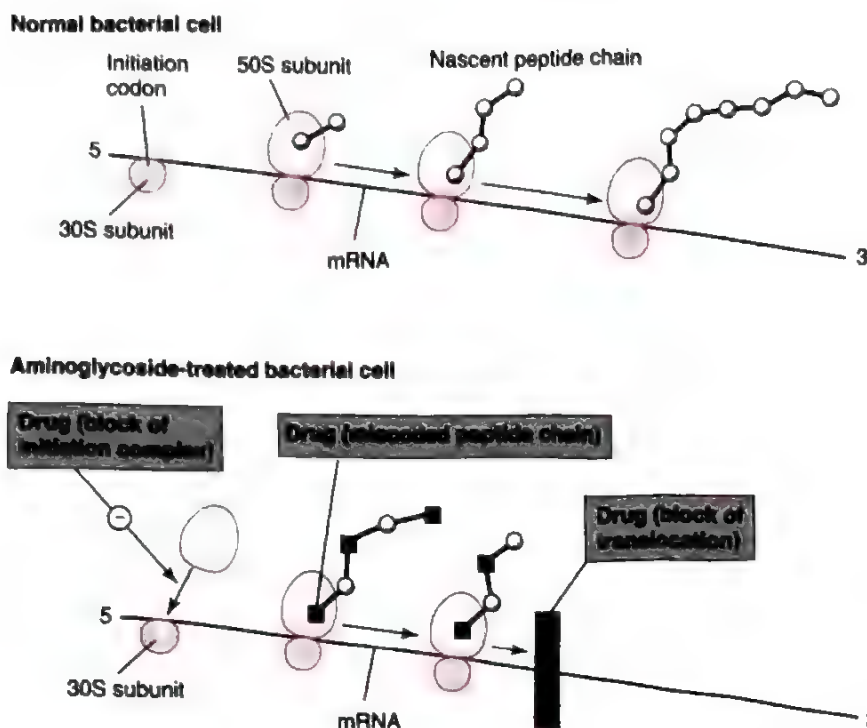
در درمان عفونت‌های میکروبی با آنتی‌بیوتیک‌ها، رژیم‌هایی که دارو را چند بار در روز تجویز می‌کنند، برای حفظ غلظت سرمی بالاتر از حداقل غلظت مهارکننده (MIC) برای حداکثر زمان ممکن، طراحی شده‌اند. با این حال، کارایی برخی آنتی‌بیوتیک‌ها در بدن (از جمله آمینوگلیکوزیدها)، حاصل یک اثر کشنده وابسته به غلظت^۱ است. هرچه سطح پلاسمایی از MIC بالاتر رود، آمینوگلیکوزیدها درصد بیشتری از باکتری‌ها را می‌کشند و این کار را با سرعت بیشتری انجام می‌دهند. در رابطه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (از جمله پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها)، کشتن میکروارگانیسم‌ها وابسته به زمان^۲ است، یعنی کارایی آنها در بدن، با مدت زمانی که بالاتر از MIC قرار می‌گیرند، رابطه مستقیم دارد و هرگاه به MIC برسد، مستقل از غلظت پلاسمایی دارو خواهند بود.

هم‌چنین آمینوگلیکوزیدها یک اثر متعاقب آنتی‌بیوتیک^۳ دارند، یعنی اثر کشنده آنها، حتی بعد از افت سطح پلاسمایی به کمتر از مقادیر قابل‌اندازه‌گیری، ادامه می‌یابد. لذا کارایی یک دوز بزرگ آمینوگلیکوزیدها بیش از چند دوز کوچک است. برخلاف کارایی ضدباکتری، سمیت آمینوگلیکوزیدها، هم به غلظت پلاسمایی بحرانی و هم به مدت زمانی که از این حد بالاتر بوده‌اند، بستگی دارد. آشکار است که تجویز یک دوز بزرگ آمینوگلیکوزید نسبت به چند دوز کوچک، سطح پلاسمایی دارو را مدت کوتاه‌تری بالاتر از این حد بحرانی نگه می‌دارد. براساس تمام مطالب فوق، محققین تجویز آمینوگلیکوزیدها را به شکل تک‌دوز روزانه توصیه می‌کنند که این شیوه، مؤثرتر و کم‌خطرتر از رژیم چند

1- concentration - dependent killing

2- time - dependent killing

3- postantibiotic effect



شکل ۱-۴۵. مکانیسم‌های اثر احتمالی آمینوگلیکوزیدها. ساخت پروتئین جدید در قسمت بالا نشان داده شده است. حداقل ۳ اثر متفاوت، که در قسمت پایین نشان داده شده، برای آمینوگلیکوزیدها توصیف شده است: مهار تولید مجموعه آغاز؛ اختلال در کد کردن اسیدهای آمینه در زنجیره پپتیدی در حال تشکیل به دلیل اشتباه در خواندن mRNA؛ و مهار ترانس لوکاسیون در mRNA. حرکت ریبوزوم ممکن است بعد از تشکیل یک مجموعه آغاز مهار شود که در نتیجه، یک زنجیره mRNA فقط با یک ریبوزوم (موسوم به منوزوم) خواهیم داشت.

مکانیسم‌های مقاومت

استریتوکوکها (از جمله استریتوکوک پنومونه) و آنتروکوکها به دلیل عدم نفوذ دارو به دیواره سلولی، تاحدودی به جنتامایسین و اکثر آمینوگلیکوزیدهای دیگر مقاوم هستند. مکانیسم اصلی مقاومت به آمینوگلیکوزیدها، خصوصاً باکتری‌های گرم منفی، تولید آنزیم‌های غیرفعال کننده با واسطه پلاسمید است. این آنزیم‌ها ترانسفرازهای گروهی هستند که آمین‌ها را استیله می‌کنند و گروه‌های فسفریل یا آدنیلیل را به اتم اکسیژن گروه‌های هیدروکسیل در آمینوگلیکوزید انتقال می‌دهند. حساسیت هر یک از آمینوگلیکوزیدها به این آنزیم‌ها، مختص به خود است. به عنوان مثال، ترانسفرازهای مربوط به آنتروکوکها می‌توانند آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین (اما نه استریتومایسین) را غیرفعال کنند. با این وجود، آمیکاسین به بسیاری از آنزیم‌های غیرفعال کننده جنتامایسین و

مکانیسم اثر

آمینوگلیکوزیدها مهارکننده‌های ساخت پروتئین و باکتری‌کش هستند. نفوذ آنها به پوشش سلولی باکتری، تاحدودی به انتقال فعال وابسته به اکسیژن بستگی دارد و این داروها بر بی‌هوازی‌های مطلق، تأثیر چندانی ندارند. مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی می‌توانند انتقال آمینوگلیکوزیدها را به داخل سلول افزایش دهند و همین امر، اساس هم‌افزایی آنتی‌بیوتیکی است. آمینوگلیکوزیدها در داخل سلول به زیرواحد ریبوزومی 30S متصل می‌شوند و حداقل با سه مکانیسم، ساخت پروتئین را مهار می‌کنند: (۱) ممانعت از تشکیل مجموعه آغاز؛ (۲) اختلال در خواندن کدهای mRNA؛ و (۳) مهار ترانس لوکاسیون (شکل ۱-۴۵). هم‌چنین آمینوگلیکوزیدها ممکن است ساختار پلی‌زوم را به هم بریزند و منوزوم‌های فاقد عملکرد ایجاد کنند.

نتیلمایسین^۳ معمولاً در عفونت‌های خطرناکی به کار می‌رود که به سایر آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند. هر چند که در ایالات متحده دیگر در دسترس نمی‌باشد.

اسپکتینومایسین^۴ یک آمینوسیکلیتول^۵ وابسته به آمینوگلیکوزیدها است؛ یک داروی خط دوم که تک‌دوز آن از راه داخل عضلانی در درمان سوزاک خصوصاً در بیماران حساس به بتالاکتام به کار می‌رود. مقاومت متقاطع با دیگر داروها در بیماری سوزاک دیده نمی‌شود. اسپکتینومایسین در محل تزریق عضلانی باعث درد می‌شود.

عوارض

الف) اتوتوکسیسیته (Ototoxicity)

آسیب به بخش شنوایی یا دهلیزی (یا هر دو) ممکن است با تجویز هر آمینوگلیکوزید رخ دهد و ممکن است برگشت‌ناپذیر باشد. احتمال اختلال شنوایی با تجویز آمیکاسین و کانامایسین، و احتمال اختلال دهلیزی با تجویز جنتامایسین و توبرامایسین بیشتر است. سمیت برای گوش با سطح پلاسمایی دارو متناسب است و لذا بیشترین خطر در مواردی است که دوز دارو متناسب با شدت نارسایی کلیوی، تعدیل نشده باشد. تجویز هم‌زمان دیورتیک‌های قوس هنله می‌تواند این خطر را افزایش دهد. با توجه به این‌که این عارضه می‌تواند در جنین روی دهد، تجویز آمینوگلیکوزیدها در دوران بارداری ممنوع است (مگر در مواردی که فواید دارو بیشتر از عوارض آن برآورد شود).

ب) عوارض برای کلیه

این عارضه معمولاً به شکل نکروز توبولی حاد روی می‌دهد. این عارضه که اغلب برگشت‌پذیر است، در سالمندان و در افرادی که هم‌زمان آمفوتریسین B، سفالوسپورین‌ها یا وانکومایسین دریافت می‌کنند، شایع‌تر می‌باشد. جنتامایسین و توبرامایسین بیشترین سمیت را برای کلیه دارند.

پ) مهار عصبی - عضلانی

دوز بالای آمینوگلیکوزیدها به ندرت یک مهار شبه کورار

توبرامایسین، مقاوم است. به علاوه مقاومت به استرپتومایسین، که شایع است، به نظر می‌رسد ناشی از تغییرات در محل اتصال ریبوزومی است.

کاربردهای بالینی

تفاوت اصلی آمینوگلیکوزیدها، میزان تأثیر آنها بر ارگانیسمها (به ویژه باسیلهای گرم منفی) می‌باشد. جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین، داروهای مهمی برای درمان عفونت‌های خطرناک ناشی از باکتریهای گرم منفی هوازی، از جمله اشریشیاکولی و انتروباکتر، کلبسیلا، پروتئوس، پروویدنسیا، پseudomonas و سراسیا هستند. به علاوه، این آمینوگلیکوزیدها علیه هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس و شینگلا فعال هستند، هرچند داروهای انتخابی برای عفونت‌های ناشی از این ارگانیسمها محسوب نمی‌شوند. در اغلب موارد آمینوگلیکوزیدها همراه با آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به کار می‌روند. اگر آمینوگلیکوزیدها به تنهایی تجویز شوند، به نحو قابل اعتمادی در درمان عفونت‌های ناشی از کوکسی‌های گرم مثبت مؤثر نخواهند بود. اگر این داروها به همراه مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی به کار روند، هم‌افزایی ضدباکتری ممکن است دیده شود. به عنوان نمونه می‌توان به تجویز هم‌زمان این داروها با پنی‌سیلین‌ها برای درمان عفونت‌های pseudomonas، لیستریایی و آنتروکوکی اشاره کرد.

اغلب، استرپتومایسین همراه با پنی‌سیلین‌ها، در درمان کاردیت آنتروکوکی مؤثرتر از مصرف آمینوگلیکوزیدها به تنهایی می‌باشد. این ترکیب در درمان سل، طاعون و تولاومی به کار می‌رود. سایر آمینوگلیکوزیدها نیز در این بیماریها مؤثر هستند. سویه‌های مقاوم به چند داروی مایکوپلازما، توپرکولوزیس که به استرپتومایسین مقاوم هستند، ممکن است به آمیکاسین حساس باشند. به دلیل احتمال تأثیر نامطلوب بر دستگاه شنوایی، استرپتومایسین را نباید در مواردی تجویز کرد که سایر داروها مؤثر هستند. نتومایسین^۱ و کانامایسین^۲ به دلیل پتانسیل سمی بودن، فقط به شکل موضعی یا خوراکی (مثلاً در دستگاه گوارش) برای نابود کردن فلور روده تجویز می‌شوند. جنتامایسین به صورت موضعی نیز در دسترس می‌باشد.

1- neomycin 2- kanamycin 3- netilmicin
4- spectinomycin 5- aminocyclitol

آمینوگلیکوزیدها غلط است؟

(الف) طیف ضد میکروبی آمینوگلیکوزیدها، باکترئید فراژلیس را پوشش می‌دهد.

(ب) در درمان اندوکاردیت انتروکوک، تجویز جنتامایسین به همراه آمپی‌سیلین، اثر ضدباکتری را افزایش می‌دهد.

(ج) در درمان عفونت بیمارستانی ناشی از سریشیا مارسنس، نتیلمایسین مؤثرتر از استرپتومایسین است.

(د) در اغلب موارد، آمینوگلیکوزیدها همراه با سفالوسپورین‌ها برای درمان تجربی عفونت‌های باکتریایی خطرناک تجویز می‌شوند.

(ه) آمینوگلیکوزیدها به دلیل ماهیت قطبی، از راه خوراکی جذب نمی‌شوند.

۴. کدام یک از جملات زیر در رابطه با اثر ضدباکتری آمیکاسین صحیح است؟

(الف) اثر ضدباکتری در اغلب موارد با تجویز هم‌زمان یک مهارکننده ساخت دیواره سلولی، کاهش می‌یابد.

(ب) اثر ضدباکتری آمیکاسین به غلظت آن بستگی ندارد.

(ج) اثر ضدباکتری آمیکاسین وابسته به زمان است.

(د) اثر دارو با مدت زمانی که سطح پلاسمایی آن بالاتر از حداقل غلظت مهارکننده‌های MIC است، رابطه مستقیم دارد.

(ه) اثر ضدباکتری آمیکاسین، حتی بعد از افت سطح پلاسمایی به مقادیر غیرقابل اندازه‌گیری، ادامه می‌یابد.

۵. یک بیمار به وزن ۸۰ kg به باکتریی دچار شده است که احتمالاً ناشی از یک باسیل گرم منفی می‌باشد. می‌خواهیم توبرامایسین را براساس رژیم یک بار در روز تجویز کنیم و دوز بارگذاری را به گونه‌ای محاسبه نماییم که حداکثر غلظت پلاسمایی به ۲۰ mg/L برسد. فرض می‌کنیم عملکرد کلیوی بیمار، طبیعی است. پارامترهای فارماکوکینتیک توبرامایسین در این بیمار عبارتند از: $CL = 80 \text{ mL/min}$ ، $t_{1/2} = 3$ ساعت؛ و $V_d = 30 \text{ L}$. کدام دوز بارگذاری باید تجویز شود؟

(الف) ۱۰۰ mg

(ب) ۲۰۰ mg

(ج) ۴۰۰ mg

(د) ۶۰۰ mg

(ه) ۸۰۰ mg

ایجاد می‌کند که ممکن است به فلج تنفسی بیانجامد. این عارضه معمولاً با تجویز کلسیم و نتوستیگمین برطرف می‌شود، لیکن حمایت تهویه‌ای ممکن است لازم باشد.

ت) واکنش‌های جلدی

واکنش‌های جلدی آلرژیک در بیماران و درماتیت تماسی در افرادی که با این دارو سروکار دارند، ممکن است روی دهد. بیشترین احتمال بروز این عارضه با نتومایسین است.

حفظ مهارت: عوارض کلیوی

یکی از ویژگی‌های آمینوگلیکوزیدها، عوارض کلیوی آنها است. شما چه داروهایی را می‌شناسید که عوارض نامطلوبی بر کلیه‌ها دارند؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

سوالات

۱. کدام یک از موارد زیر در رابطه با مکانیسم اثر آمینوگلیکوزیدها صحیح است؟
(الف) با کریوآستاتیک هستند.

(ب) به زیرواحد ۵۰S ریبوزومی متصل می‌شوند.

(ج) سبب اختلال در خواندن کد mRNA می‌شوند.

(د) پیتیدیل ترانسفراز را مهار می‌کنند.

(ه) پلی‌زوم‌ها را تثبیت می‌کنند.

۲. یک بیمار به وزن ۷۷ kg با پاکسازی کراتینین 80 mL/min به یک عفونت گرم منفی دچار شده است. پزشک آمیکاسین داخل عضلانی با دوز 5 mg/kg هر ۸ ساعت تجویز کرده که بیمار به آن جواب داده است. بعد از ۲ روز، پاکسازی کراتینین به 40 mL/min کاهش یافته است. اگر فرض کنیم که هیچ اطلاعی از سطح پلاسمایی آمیکاسین در دسترس نیست، بهترین شیوه برخورد با این بیمار در این مرحله چیست؟

(الف) تجویز دارو با دوز 5 mg/kg هر ۱۲ ساعت

(ب) کاهش دوز دارو به 200 mg در روز

(ج) کاهش دوز دارو به 180 mg هر ۸ ساعت

(د) قطع تجویز آمیکاسین و تغییر آن به جنتامایسین

(ه) ادامه دادن همان دوز قبلی و بررسی عملکرد شنوایی

۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با کاربردهای بالینی

دارو، بسیار شبیه به جنتامایسین است. با این حال، این دارو در تجویز هم‌زمان با پنی‌سیلین، تأثیر چندانی بر انتروکوک‌ها ندارد. این دارو کدام است؟

الف) آمیکاسین

ب) اریترومایسین

ج) نتیلمایسین

د) اسپکتینومایسین

ه) توبرامایسین

۹. یک زن باردار ۲۳ ساله، به سوزاک دچار شده است. بیمار سابقه آنافیلاکسی در پی مصرف آموکسی‌سیلین دارد. مناسب‌ترین دارو برای درمان این بیمار کدام است؟

الف) آزیترومایسین

ب) سفیکسیم

ج) سفتریاکسون

د) سپیروفلوکساسین

ه) داکسی‌سیکلین

۱۰. کدام یک از جملات زیر در رابطه با تجویز یک بار در روز آمینوگلیکوزیدها غلط است؟

الف) تعدیل دوز با این روش، اهمیت کمتری در نارسایی کلیوی دارد.

ب) این یک روش آسان برای درمان سرپایی است.

ج) زمان کمتری برای پرستاری برای تجویز دارو لازم است.

د) عوارض این روش کمتر از تجویز چند بار در روز است.
ه) تجویز دوز کمتر از نیاز بیمار، به عنوان یک نگرانی جدی مطرح نیست.

پاسخ‌ها

۱. آمینوگلیکوزیدها، مهارکننده‌های باکتری‌کش ساخت پروتئین هستند که به زیرواحد ریبوزومی 30S متصل می‌شوند. مکانیسم اثر این داروها عبارت است از مهار تشکیل مجموعه آغازگر ترجمه، اختلال در خواندن کدها، و تجزیه پلی‌زوم. کلرامفنیکل (نه آمینوگلیکوزیدها) پیتیدیل ترانسفراز را مهار می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.
۲. پایش سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها با اهمیت است. به نظر می‌رسد که این بیمار رو به بهبود است و لذا کاهش

عمر یک مرد ۷۶ ساله به دلیل احساس درد در داخل و پشت گوش راست به پزشک مراجعه کرده است. در معاینه فیزیکی، ادم در مجرای شنوایی خارجی همراه با اگزودای چرکی و ضعف عضلات نیمه راست صورت مشاهده می‌شود. بیمار به پزشک اطلاع می‌دهد که دیابتی است. رنگ‌آمیزی گرم اگزودای گوش، تعداد زیادی لکوسیت چند هسته‌ای و باسیل گرم منفی را نشان می‌دهد. نمونه‌هایی از اگزودا برای کشت و تعیین حساسیت دارویی به آزمایشگاه فرستاده می‌شود. بیمار به اوتیت گوش خارجی دچار شده است. در این مرحله، کدام یک از اقدامات زیر مناسب‌تر است؟

الف) آمیکاسین عضلانی تزریق شود و بیمار به منزل فرستاده شود.

ب) فقط مسکن برای رفع درد باید تجویز شود و تجویز آنتی‌بیوتیک را باید تا رسیدن گزارش آزمایشگاه به تعویق انداخت.

ج) بیمار را باید با تجویز سفالور خوراکی و مسکن به منزل فرستاد.

د) بیمار را باید بستری و درمان با ای‌پی‌نم و سیلاستاتین را آغاز کرد.

ه) بیمار را باید بستری و با جنتامایسین به اضافه تیکارسیلین درمان کرد.

۷. کدام یک از جملات زیر در رابطه با عوارض آمینوگلیکوزیدها صحیح است؟

الف) احتمال بروز آسیب کلیوی با استفاده از جنتامایسین و توبرامایسین کمتر از سایر داروهاست.

ب) عوارض نامطلوب در گوش، در پی تجویز آمیکاسین و جنتامایسین، غالباً برگشت‌ناپذیر است و خود را به شکل اختلالات دهلیزی نشان می‌دهد.

ج) سمیت گوش در صورت استفاده از دیورتیک‌های هنله کاهش می‌یابد زیرا دفع کلیوی آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی را تسهیل می‌کنند.

د) کاهش پاکسازی کراتی‌نین یک نشانه زودرس سمیت کلیوی آمینوگلیکوزیدهاست.

ه) واکنش‌های پوستی با مصرف نئومایسین موضعی نادر هستند.

۸. طیف اثر ضدباکتری و خصوصیات فارماکوکینتیک این

احتمال آسیب کلیوی، افزایش سطح سرمی آمینوگلیکوزیدها و پس از آن، افزایش کراتینین خون است. هرچند عارضه نامطلوب آمینوگلیکوزیدهایی مانند توبرامایسین و جنتامایسین در گوش معمولاً به شکل اختلال برگشتناپذیر عملکرد دهلیزی مشاهده می‌شود، ناشنوایی نیز ممکن است رخ دهد. دیورتیک‌های قوس هنله می‌توانند تأثیر نامطلوب بر گوش را افزایش دهند. واکنشهای پوستی با مصرف موضعی نئومایسین شایع است. پاسخ گزینه "ب" است.

۸. خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک توبرامایسین شبیه به جنتامایسین است. با این حال، در درمان اندوکاردیت انتروکوک، تأثیر آن (نسبت به جنتامایسین یا استرپتومایسین) در ترکیب با یک پنی‌سیلین، ناچیز است. پاسخ گزینه "ه" است.

۹. تمام داروهای فهرست شده در این پرسش، در درمان گنوکوک بکار رفته‌اند. از تجویز سفالوسپورین‌ها در افراد دارای سابقه آلرژی شدید به پنی‌سیلین‌ها، و از تجویز فلوروکینولون‌ها در زنان باردار پرهیز کنید (فصل ۴۶). تتراسیکلین‌ها در گذشته (نه به صورت تک‌دوز) برای درمان سوزاک به کار می‌رفتند؛ تجویز این داروها نیز در دوران بارداری ممنوع است. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. در تجویز «یک بار در روز» آمینوگلیکوزیدها، انتخاب دوز مناسب، از اهمیت فوق‌العاده‌ای در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی برخوردار است. دفع آمینوگلیکوزیدها از طریق کلیه، متناسب با پاکسازی کراتینین است. اطلاع از شدت نارسایی، براساس کراتینین پلاسما (یا BUN)، برای تخمین تک‌دوز روزانه یک آمینوگلیکوزید ضروری است. پاسخ گزینه "الف" است.

پاسخ حفظ مهارت: عوارض کلیوی

داروهایی که عوارض کلیوی دارند، عبارتند از: مونوکلندره‌های ACE، استازولامید، آمینوگلیکوزیدها، آسپیرین، آموگزتریسین B، سیکلوسپورین، فوروزماید، نمک‌های طلا، لیتیم، متی‌سیلین، متوکسی‌فلوران، NSAIDها، پنتامیدین، سولفونامیدها، تتراسیکلین‌ها (تجزیه‌شده)، تیازیدها و تریامترن.

دوز آمیکاسین به نسبت کاهش پاکسازی کراتینین، بهترین اقدام است. با توجه به این‌که پاکسازی کراتینین به $\frac{1}{4}$ مقدار اولیه کاهش یافته است، دوز دارو را به $\frac{1}{4}$ دوز اولیه کاهش می‌دهیم. پاسخ گزینه "ج" است.

۳. تجمع آمینوگلیکوزید در داخل باکتری، وابسته به اکسیژن است. باکتری‌های بی‌هوازی از جمله باکترئید فرازیلیس ذاتاً مقاوم هستند. پاسخ گزینه "الف" است.

۴. اثر ضدباکتری آمینوگلیکوزیدها، وابسته به غلظت است، نه وابسته به زمان. وقتی سطح پلاسمایی دارو بالاتر از MIC برود، فعالیت دارو رو به افزایش می‌رود. هرگاه سطح پلاسمایی جنتامایسین به کمتر از MIC می‌رسد، اثر ضدباکتری به مدت چند ساعت ادامه می‌یابد (اثر متعاقب آنتی‌بیوتیک). مهارکننده‌های ساخت دیواره سلولی باکتری، در اغلب موارد، اثر هم‌افزا با آمینوگلیکوزیدها دارند، زیرا تجمع داخل سلولی آمینوگلیکوزید را افزایش می‌دهند. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. دوز بارگذاری هر دارو، حاصل ضرب غلظت پلاسمایی مطلوب (mg/L) در حجم توزیع (L) است. پاسخ گزینه "د" است.

۶. بیمار دیابتی مبتلا به اوتیت گوش خارجی، در معرض خطر انتشار عفونت به گوش میانی و مننژها است و لذا با توجه به سن بهتر است بستری شود. براساس رنگ‌آمیزی گرم، عامل بیماری به احتمال زیاد اشریشیا کولی یا پseudomonas آئروژینوزا است و درمان آنتی‌بیوتیکی باید این عوامل و سایر باسیل‌های گرم منفی را پوشش دهد. ترکیبی از یک آمینوگلیکوزید و یک پنی‌سیلین وسیع‌الطیف در این بیمار، بهترین انتخاب است و اثر هم‌افزایی علیه بسیاری از سویه‌های pseudomonas دارد. ایمی‌پنم - سیلاستاتین هم مؤثر است، لیکن مقاومت pseudomonas آئروژینوزا در حین درمان ممکن است رخ دهد. سفاکلور فعالیت ضد pseudomonas ندارد. پاسخ گزینه "ه" است.

۷. احتمال بروز عوارض کلیوی با مصرف توبرامایسین و جنتامایسین بیشتر از سایر آمینوگلیکوزیدها است. احتمال بروز عوارض نامطلوب برای کلیه، در پی تجویز جنتامایسین، دو تا سه برابر عوارض نامطلوب برای گوش است. در تجویز چند بار در روز، نخستین یافته دال بر

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- سه مکانیسم اثر آمینوگلیکوزیدها بر ساخت پروتئین و دو مکانیسم مقاومت باکتری‌ها را به این داروها شرح دهید.
 - کاربردهای اصلی آمینوگلیکوزیدها و دو عارضه جانبی مهم آنها را ذکر کنید.
 - فارماکوکینتیک این داروها و نقش آن را در رابطه با سمیت شرح دهید.
 - اثر کشنده وابسته به زمان و وابسته به غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها را توضیح دهید و مفهوم «اثر متعاقب آنتی‌بیوتیک» را بیان کنید.

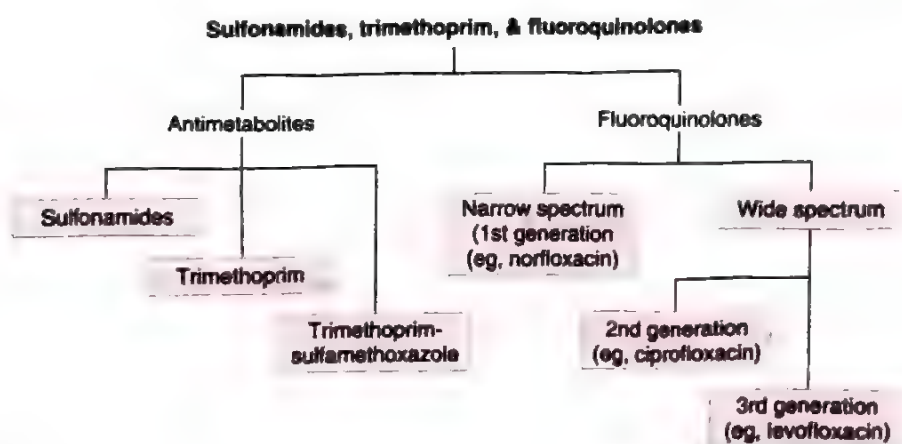
جدول خلاصه دارویی: آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین

داروها	مکانیسم عمل	فعالیت و کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک و تداخلات	عوارض
جنتامایسین	باکتری‌کش؛ مهار ساخت پروتئین از طریق اتصال به زیر واحد ریبوزومی ۳۰S، کمترین مقاومت به آمیکاسین، عملکرد وابسته به غلظت، و نیز اثرات متعاقب آنتی‌بیوتیکی	باکتری‌های گرم منفی هوازی، هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس و گونه‌های شینگلا؛ غالباً همراه با بتالاکتام‌ها برای گنوره استفاده می‌شوند. (تزریق عضلانی اسپکتینومایسین)؛ درمان سل (تزریق عضلانی استرپتومایسین)	تجویز وریدی، پاکسازی کلیوی با نیمه عمر ۲-۴ ساعت؛ دوز روزانه یک بار مؤثر و با کمترین عوارض؛ خوراکی و موضعی (نستومایسین، جنتامایسین)	سمیت کلیوی (قابل برگشت) سمیت گوش (غیرقابل برگشت) بلوک عصبی - عضلانی

سولفونامیدها، تری متوپریم، و فلوروکینولون‌ها

سولفونامیدها و تری متوپریم، نمونه‌هایی از آنتی‌متابولیت‌ها هستند که اثر سمی انتخابی روی میکروارگانیسم‌ها دارند، زیرا مانع ساخت اسید فولیک می‌شوند. سولفونامیدها هنوز هم به عنوان یک داروی ضد میکروبی انتخابی به کار می‌روند هرچند مقاومت به آنها شایع است. تجویز هم‌زمان یک سولفونامید و تری متوپریم، مهار پی‌درپی ساخت اسید فولیک را سبب می‌شود، که یک اثر هم‌افزا و باکتری‌کش دارد. مقاومت به این ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها با روند نسبتاً آهسته‌ای رو به پیدایش است.

فلوروکینولون‌ها که متابولیسم اسیدهای نوکلئیک را در میکروبها به شکل انتخابی مهار می‌کنند، طیف ضد میکروبی وسیعی دارند که بسیاری از پاتوژنهای شایع را دربر می‌گیرد. مقاومت به آنتی‌بیوتیکهای قدیمی این گروه گزارش شده، اما با ساخت نسلهای جدید فلوروکینولون‌ها با فعالیت گسترده‌تر علیه ارگانیسم‌های پاتوژنیک شایع، این نگرانی تا حدی برطرف شده است.



داروهای ضد فولات

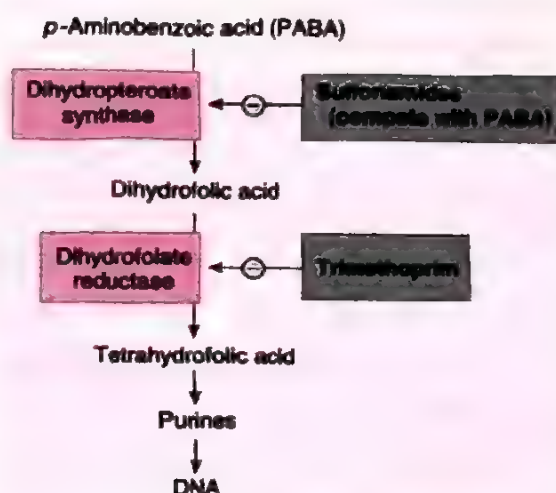
۱. سولفونامیدها — سولفونامیدها ترکیبات اسیدی ضعیفی هستند که یک هسته مشترک شبیه به پارا آمینوبنزوئیک اسید (PABA) دارند. تفاوت اصلی اعضاء این گروه، در ویژگی‌های فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی آنها است. ویژگی‌های فارماکوکینتیک این داروها عبارتند از: نفوذ بافتی متوسط، متابولیسم کبدی، و دفع داروی بدون تغییر و متابولیت‌های استیل‌ه در ادرار. حلالیت دارو در ادرار اسیدی کاهش می‌یابد که به رسوب دارو یا متابولیت‌های آن

الف) طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

داروهای ضد فولاتی که در درمان بیماری‌های عفونی به کار می‌روند شامل سولفونامیدها و تری متوپریم می‌باشند. سولفونامیدها، آنزیم‌های میکروبی دخیل در سنتز اسید فولیک را مهار می‌کنند و تری متوپریم‌ها، یک مهارکننده انتخابی دی‌هیدروفولات ردوکتاز می‌باشند.

واژه‌های کلیدی

آنتی‌متابولیت	دارویی که به دلیل شباهت شیمیایی می‌تواند عملکرد یک ترکیب آندوژن را در متابولیسم سلولی مختل کند.
پلوک متوالی	ترکیب اثر ۲ دارو که مراحل متوالی را در یک مسیر متابولیسم باکتری مهار می‌کنند.
DNA زیراز	توپوایزومراز باکتریایی که مارپیچ دوگانه DNA دارای ابرمارپیچ‌های مثبت را حین تکثیر DNA باز می‌کند و ابرمارپیچ‌های منفی بوجود می‌آورد، به عنوان یک تغییر دهنده، از آسیب DNA جلوگیری می‌کند.
توپوایزومراز IV	این توپوایزومراز باکتریایی مکانیسمی را آغاز می‌کند که در اثر آن، ۲ مولکول DNA دختر، پس از پایان نسخه‌برداری از DNA، از هم جدا می‌شوند.



منجر می‌شود. به دلیل محدودیت در حلالت، ترکیبی از سه سولفونامید جداگانه (تریپل سولفا) به کار رفته است تا احتمال رسوب هر یک از این داروها کاهش یابد. سولفونامیدها را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد: با اثر کوتاه (مانند سولفی‌سوکسازول)، با اثر بینابینی (مانند سولفامتوکسازول)، و با اثر طولانی (مانند سولفادوکسین). سولفونامیدها به پروتئین‌های پلاسمایی در جایگاه‌های مشترک با بیلی‌روبین و سایر داروها متصل می‌شوند.

۲. تری‌متوپریم — ساختمان این دارو شبیه اسید فولیک می‌باشد. این دارو، یک باز ضعیف است که در محیط اسیدی تجمع می‌یابد و در مایع پروستات و واژن به غلظت بالایی می‌رسد. درصد بالایی از تری‌متوپریم بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود. نیمه‌عمر این دارو مشابه سولفامتوکسازول (۱۰ تا ۱۲ ساعت) است.

ب) مکانیسم‌های اثر

۱. سولفونامیدها — سولفونامیدها مهارکننده‌های باکتریوستاتیک ساخت اسید فولیک هستند. این داروها (همانند آنتی‌متابولیت‌های PABA) مهارکننده‌های رقابتی دی‌هیدروپتروات سنتاز (شکل ۱-۴۶) هستند. هم‌چنین سولفونامیدها به عنوان سوبسترای این آنزیم عمل می‌کنند که به ساخت اشکال فاقد عملکرد اسید فولیک می‌انجامد. عملکرد سولفونامیدها انتخابی است، زیرا سلول‌های پستانداران نمی‌توانند اسید فولیک بسازند؛ این سلول‌ها اسید فولیک آماده را از طریق رژیم غذایی دریافت می‌کنند.

۲. تری‌متوپریم — تری‌متوپریم یک مهارکننده انتخابی

شکل ۱-۴۶. مهار تولید اسید فولیک توسط سولفونامیدها و تری‌متوپریم. مهار ۲ مرحله متوالی در ساخت اسید تتراهیدروفولیک، به مهار متوالی و تأثیر هم‌افزای ضدباکتری می‌انجامد.

دی‌هیدروفولات ردوکتاز باکتری است که از ساخت تتراهیدروفولات (نوع فعال اسید فولیک) جلوگیری می‌کند (شکل ۱-۴۶). حساسیت دی‌هیدروفولات ردوکتاز باکتری به تری‌متوپریم، چهار تا پنج برابر آنزیم پستانداران است.

۳. تری‌متوپریم به علاوه سولفامتوکسازول — اگر این دو دارو توأماً تجویز شود، تأثیر ضد میکروبی به دلیل مهار متوالی ساخت فولات، تشدید می‌گردد (شکل ۱-۴۶). ترکیب این دو دارو علیه ارگانیزم‌های حساس، باکتری‌کش است.

تیفوئید و شیگلوز و در درمان عفونت های ناشی از استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین و لیستریا منوسیتوزن به کار می رود.

ث) عوارض سولفونامیدها

۱. بیش حساسیتی - واکنش های آلرژیک، از جمله بثورات جلدی و تب شایع است. آلرژی متقاطع بین سولفونامیدها و هم چنین با داروهایی که ساختمان شیمیایی مشابه دارند (مانند داروهای خوراکی کاهنده قندخون، تiazیدها) ممکن است رخ دهد. درمانیت اگس فولیاتو، پلی آرت ریت ندوزا و سندرم استیونس - جانسون بندرت روی می دهد.

۲. عوارض گوارشی - تهوع، استفراغ و اسهال شایع است. اختلال خفیف در عملکرد کبد ممکن است روی دهد، لیکن هپاتیت نادر است.

۳. عوارض خونی - با وجودی که این اثرات نادر هستند، سولفونامیدها می توانند گرانولوسیتوپی، ترومبوسیتوپی و کم خونی آپلاستیک ایجاد کنند. همولیز حاد ممکن است در افراد مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز روی دهد.

۴. عوارض کلیوی - سولفونامیدها ممکن است در ادرار اسیدی رسوب کنند که به شکل دفع ادرار حاوی بلور و هماچوری دیده می شود.

۵. تداخلات دارویی - رقابت سولفونامیدها با وارفارین و متوترکسات بر سر اتصال به پروتئین های پلاسما، سطح پلاسمایی این دو دارو را موقتاً افزایش می دهد. سولفونامیدها می توانند بیلی روبین را از پروتئین های پلاسما جدا کنند و لذا تجویز آنها در سه ماهه سوم بارداری، خطر کرن ایکتروس را در نوزاد افزایش می دهد.

ج) عوارض تری متوپریم

تری متوپریم ممکن است عوارض قابل پیش بینی یک داروی

پ) مقاومت

مقاومت باکتری ها به سولفونامیدها شایع می باشد و ممکن است با واسطه پلاسمید باشد. مقاومت در اثر کاهش تجمع دارو در داخل سلول، افزایش تولید PABA توسط باکتری، و یا کاهش حساسیت دی هیدروپتروات سنتاز به دارو روی می دهد. شایع ترین علت مقاومت به تری متوپریم، تولید دی هیدروفولات ردوکتاز با میل ترکیبی کم به دارو است.

ت) کاربردهای بالینی

۱. سولفونامیدها - این داروها علیه ارگانیسم های گرم مثبت و گرم منفی، کلامیدیا و نوکاردیا فعال هستند. هر یک از سولفونامیدها در بیماری های مختلف، با شیوه های زیر تجویز می شوند:

الف) عفونت های ادراری ساده - خوراکی (مانند تریپل سولفا، سولفی سوکسازول)

ب) عفونت های چشمی - موضعی (مانند سولفاستامید)

پ) عفونت های سوختگی - موضعی (مانند مafenide^۱، سیلور سولفادیازین)

ت) کولیت اولسراتیو، آرت ریت روماتوئید - خوراکی (مانند سولفا سالازین)

ث) توکسو پلاسموز - سولفادیازین خوراکی به علاوه پیریمتامین (یک مهارکننده دی هیدروفولات ردوکتاز) به علاوه اسید فولینیک.

۲. تری متوپریم - سولفا متوکسازول (TMP-SMX) -

این ترکیب دارویی برای درمان عفونت های ادراری عارضه دار و برای درمان عفونت های تنفسی، گوش و سینوس در اثر هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس به کار می رود. در افراد مبتلا به ضعف ایمنی، این دارو برای درمان عفونت های ناشی از آئروموناس هیدروفیلا تجویز می شود و داروی انتخابی برای پیشگیری و درمان پنومونی پنوموسیستیس است. نوع داخل وریدی در بیمارانی که قادر به مصرف خوراکی دارو نیستند و در درمان عفونت پنومونی پنوموسیستیس شدید و در سپسیس گرم منفی به کار می روند. TMP-SMZ داروی انتخابی در درمان نوکاردیوز می باشد و به عنوان یک داروی کمکی در درمان وبا، تب

آن را مهار می‌کند). کاهش دوز در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی لازم است، مگر برای موکسی‌فلوکساسین، که تاحدودی از طریق متابولیسم کبدی و ترشح صفراوی، دفع می‌شود. استفاده از موکسی‌فلوکساسین در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری توصیه نمی‌شود. نیمه‌عمر فلوروکینولون‌ها معمولاً ۳ تا ۸ ساعت است.

پ) مکانیسم اثر

فلوروکینولون‌ها با مهار توپوایزومراز II (DNA ژیراز) خصوصاً در گرم منفی‌ها و توپوایزومراز IV خصوصاً در گرم مثبت‌ها، ساخت DNA باکتری را مختل می‌کنند. این داروها با مهار DNA ژیراز، از بازشدن ابرمارپیچ‌های DNA جلوگیری می‌کنند؛ این یک مرحله ضروری برای نسخه‌برداری طبیعی و تشکیل DNA دورشته‌ای است. مهار توپوایزومراز IV توسط فلوروکینولون‌ها، از جدا شدن DNA کروموزومی در جریان تقسیم سلولی جلوگیری می‌کند. فلوروکینولون‌ها معمولاً علیه ارگانیزم‌های حساس، باکتری‌کش هستند. فلوروکینولون‌ها (همانند آمینوگلیکوزیدها) اثر متعاقب آنتی‌بیوتیک دارند، یعنی مهار رشد باکتری‌ها، حتی بعد از افت غلظت پلاسمایی دارو به کمتر از حداقل غلظت مهارکننده باکتری، ادامه می‌یابد (فصل ۴۵).

ت) مقاومت

مقاومت به فلوروکینولون‌های نسل دوم، به ویژه در کامپیلوباکترژرونی، گونوکوک، کوکسی‌های گرم مثبت (مانند MRSA)، پseudomonas آئروژینوزا و سریشیا به سرعت ایجاد شده است. مکانیسم‌های مقاومت عبارتند از: کاهش تجمع دارو در داخل سلول به دلیل تولید پمپ‌های تخلیه‌کننده و یا تغییر در ساختمان پورین (در باکتری‌های گرم منفی). به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های تخلیه‌کننده، مسؤول بروز مقاومت در سویه‌های مایکوپلازما، توپریکولوزیس، استافیلوکوک اورئوس و استرپتوکوک پنومونیه می‌باشد. همچنین تغییرات در میزان حساسیت آنزیم‌های هدف در اثر جهش‌های نقطه‌ای در محلهای اتصال به آنتی‌بیوتیک، عامل ظهور مقاومت نسبت به برخی فلوروکینولون‌ها می‌باشد. جهش در ناحیه

ضدقولات را ایجاد کند (از جمله کم‌خونی مگالوبلاستیک، لکوپنی و گرانولوسیتوپنی). این عوارض معمولاً با تجویز مکمل اسید فولینیک برطرف می‌شوند. ترکیب تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول می‌تواند هر یک از عوارض سولفونامیدها را ایجاد کند. در افراد مبتلا به ایدز در پی تجویز تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، احتمال عوارض جانبی، از جمله تب، بثورات، لکوپنی و اسهال، زیاد است.

فلوروکینولون‌ها

الف) طبقه‌بندی

فلوروکینولون‌ها براساس طیف ضد میکروبی به چندین نسل تقسیم می‌شوند. **نورفلوکساسین**^۱ یک فلوروکینولون نسل اول (مشتق از اسید نالیدیکسیک) است که علیه پاتوژن‌های شایع دستگاه ادراری، فعال می‌باشد. **سیپروفلوکساسین** و **او‌فلوکساسین** (فلوروکینولون‌های نسل دوم) علیه باکتری‌های گرم منفی فعالیت بیشتری دارند و نیز بر گونوکوک، اکثر کوکسی‌های گرم مثبت، مایکوباکتريا و عوامل پنومونی آتیبیک (از جمله مایکوپلازما پنومونیه، کلامیدوفیلا پنومونیه) مؤثر هستند. فلوروکینولون‌های نسل سوم (**لووفلوکساسین**^۲، **جمی‌فلوکساسین**^۳ و **موکسی‌فلوکساسین**^۴) فعالیت کمتری علیه باکتری‌های گرم منفی دارند، اما بر کوکسی‌های گرم مثبت، از جمله استرپتوکوک پنومونیه و برخی سویه‌های انتروکوک‌ها و MRSA فعالیت بیشتری دارند. داروهای نسل سوم؛ معمولاً به عنوان فلوروکینولون تنفسی شناخته می‌شوند. جدیدترین داروها (**جمی‌فلوکساسین**، **موکسی‌فلوکساسین**) وسیع‌ترین طیف فلوروکینولون‌ها را دارند که تا به حال به بازار آمده‌اند و فعالیت اینها علیه بی‌هوازی‌ها قابل توجه است.

ب) فارماکوکینتیک

تمام این داروها فراهمی‌زیستی خوراکی خوبی دارند (مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی کاتیون‌های چند ظرفیتی می‌تواند جذب آنها را مختل کند) و به اکثر بافت‌های بدن نفوذ می‌کنند. با این حال، سطح پلاسمایی نورفلوکساسین در اکثر عفونت‌های سیستمیک به حد مطلوب نمی‌رسد. دفع اکثر فلوروکینولون‌ها از راه کلیه و از طریق ترشح توبولی فعال است (که پروبنسید

1- norfloxacin 2- levofloxacin

3- gemifloxacin

4- moxifloxacin

فلوروکینولون‌های جدیدتر (جمی فلوکساسین، لووفلوکساسین، موکسی فلوکساسین) فاصله QT_c را طولانی می‌کنند. از این داروها باید در بیماران مبتلا به QT_c طولانی و یا در آنهایی که داروی ضدآریتمی خاص یا داروهای دیگری که فاصله QT_c را افزایش می‌دهند مصرف می‌کنند، اجتناب شود (فصل ۱۴).

حفظ مهارت: افزایش فاصله QT

(فصل ۱۴ را ببینید)

کریپفلوکساسین^۱ به دلیل عوارض قلبی شدید، از بازار دارویی آمریکا جمع‌آوری شد. فلوروکینولون‌هایی که در حال حاضر در دسترس هستند، نباید در افراد تحت درمان با داروهای افزایش‌دهنده فاصله QT تویز شود. به نظر شما چه داروهایی می‌توانند مدت پتانسیل عمل بطنی را افزایش دهند؟ به پاسخ در انتهای فصل مراجعه کنید.

سوالات

۱. ترکیب تری متوپریم - سولفاتمتوکسازول علیه کدام یک از عفونت‌های فرصت‌طلب در بیمار مبتلا به ایدز مؤثر است؟
 الف) مننژیت کریپتوکوکی
 ب) هرپس سیمپلکس
 ج) کاندیدیاز دهان
 د) توکسوپلاسموز
 ه) سل

۲. یک زن ۶۵ ساله بعد از یک مسافرت به خارج از کشور، به اسهال مسافرتین دچار شده و بیماری او با داروهای ضداسهال رفع نشده است. پزشک معتقد است که یک باسیل گرم منفی مسبب این بیماری است. کدام یک از داروهای زیر در درمان بیمار مؤثرتر است؟

- الف) آمپی‌سیلین
 ب) اوفلوکساسین
 ج) سولفادiazین
 د) تری متوپریم
 ه) وانکومايسين

تعیین‌کننده مقاومت به کینولون در ژن *gyrA* که DNA gyrase را کد می‌کند، مسؤول بروز مقاومت در گونوکوک می‌باشد.

ث) کاربردهای بالینی

فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های ادراری - تناسلی و گوارشی ناشی از ارگانیسم‌های گرم منفی، از جمله گونوکوک، اشریشیا کولی، کلبسیلا پنومونیه، کامپیلوباکتر ژژونی، انتروباکتر، پسودومونا آئروژینوزا، سالمونلا و شیگلا به کار می‌روند. این داروها در عفونت‌های دستگاه تنفس، پوست و بافت نرم تجویز شده‌اند، لیکن امروزه کارایی آنها متغیر است، زیرا سویه‌های مقاوم پدیدار شده‌اند. سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین (به عنوان جایگزین سفالوسپورین‌های نسل سوم مانند سفتریاکسون یا سفیکسیم) در بیماری سوزاک به شکل تک‌دوز خوراکی به کار رفته‌اند؛ اما در حال حاضر به علت مقاومت توصیه نمی‌شوند. اوفلوکساسین کلامیدیا تراکوماتیس را نابود می‌کند، ولی درمان به مدت ۷ روز لازم است. لووفلوکساسین علیه اکثر ارگانیسم‌های مسبب پنومونی اکتسابی از جامعه، از جمله گونه‌های کلامیدیا، مایکوپلاسما و لژیونلا فعال است. جمی فلوکساسین و موکسی فلوکساسین وسیع‌ترین طیف اثر را دارند که ارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی، گونه‌های پنومونی آتیبیک و باکتری‌های بی‌هوازی را دربرمی‌گیرد. همچنین فلوروکینولون‌ها در درمان وضعیت ناقل مننگوکوک، درمان سل، و پیشگیری از عفونت در افراد مبتلا به نوتروپنی به کار رفته‌اند.

ج) عوارض

ناراحتی گوارشی شایع‌ترین عارضه جانبی است. مصرف این داروها ممکن است به‌ثورات جلدی، سردرد، سرگیجه، بی‌خوابی، افزایش آنزیم‌های کبدی، حساسیت به نور و تاندینیت و پارگی تاندون ایجاد کند. اضافه شدن عفونت با کاندیدا آلبیکانس و استرپتوکوک‌ها گزارش شده است. فلوروکینولون‌ها برای استفاده در اطفال و زنان باردار توصیه نمی‌شوند، زیرا ممکن است غضروف در حال رشد را تخریب کنند و باعث آرتروپاتی شوند. فلوروکینولون‌ها ممکن است سطح پلاسمایی تتوفیلین و سایر متیل‌گزانتین‌ها را افزایش دهند که سمیت این داروها را افزایش می‌دهد.

۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با کاربرد بالینی سولفونامیدها غلط است؟

الف) سولفونامیدها علیه *C. trachomatis* فعال هستند و می‌توان از این داروها در درمان موضعی عفونت‌های کلامیدیایی چشم استفاده کرد.

ب) یک سولفونامید (به تنهایی) در درمان پروستاتیت مزمن موثر نیستند.

ج) در درمان تب کوه‌های راکی موثر هستند.

د) علت مقاومت باکتری ممکن است افزایش تولید PABA باشد.

ه) علت مقاومت باکتری ممکن است کاهش تجمع دارو در داخل سلول باشد.

۴. یک مرد ۳۱ ساله به سوزاک دچار شده است. بیمار هیچ آلرژی دارویی ندارد، ولی به یاد می‌آورد که چند سال پیش، در پی مصرف یک داروی ضد مالاریا، به همولیز حاد دچار شد. پزشک در رابطه با اورتریت هم‌زمان با *C. trachomatis* نگران است (هرچند هیچ کشت یا تست آنزیمی انجام نشده است). کدام یک از داروهای زیر می‌تواند برای درمان عفونت گونوکوکی و *C. trachomatis* در این بیمار مفید باشد؟

الف) سفیکسیم

ب) سیپروفلوکساسین

ج) اسپکتینومایسین

د) سولفامتوکسازول - تری‌متوپریم

ه) هیچ کدام

۵. کدام یک از جملات زیر در رابطه با فلوروکینولون‌ها صحیح است؟

الف) آنتی‌اسیدها می‌توانند فراهمی‌زیستی خوراکی فلوروکینولون‌ها را افزایش دهند.

ب) در بیماران با اختلال عملکرد کبد، کنترااندیکه هستند.

ج) فلوروکینولون‌ها داروی انتخابی برای درمان عفونت ادراری بدون عارضه در یک کودک ۶ ساله هستند.

د) مقاومت گونوکوکی نسبت به فلوروکینولون‌ها، بعلت تغییر در DNA ژیراز ایجاد می‌شود.

ه) اگر پاکسازی کراتینین بیمار کمتر از ۵۰ mL/min باشد، تعدیل دوز موکسی‌فلوکساسین ضروری است.

۶. یک مرد ۴۰ ساله به دلیل دوره‌هایی از حمله اسهال

همراه با کرامپ قسمت تحتانی شکم و خونریزی متناوب از رکتوم به پزشک مراجعه کرده است. در معاینه، بیمار ظاهراً تغذیه مناسب داشته و فشارخون طبیعی دارد؛ درد و تندرns شکمی متوسط وجود دارد. بیمار در حال حاضر، لوپرامید برای اسهال مصرف می‌کند. در سیگموئیدوسکوپی، ادم و شکنندگی مخاط و مقداری چرک دیده می‌شود. یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از: کم‌خونی خفیف و کاهش آلبومین سرم. کشت مدفوع و بیوپسی مخاط، شواهدی از عفونت باکتریایی، آمیبی یا سیتومگالوویروس را نشان نمی‌دهد. بهترین دارو برای این بیمار کدام است؟

الف) آمپی‌سیلین

ب) داکسی‌سیکلین

ج) نورفلوکساسین

د) سولفاسالازین

ه) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

۷. احتمال بروز کدام یک از عوارض زیر در پی تجویز سولفونامیدها بیشتر است؟

الف) سندرم فائکونی (دفع اسیدآمین از ادرار)

ب) خون‌ادراری

ج) کرن‌ایکتروس در نوزادان

د) عوارض عصبی

ه) بثورات جلدی

۸. کدام یک از داروهای زیر، داروی انتخابی در درمان نوکاردیوز است و به همراه پیریمتامین، برای پیشگیری از عفونت پنوموسیستیس جیرووکی در افراد مبتلا به ایدز به کار می‌رود؟

الف) آموکسی‌سیلین

ب) اریترومایسین

ج) لووفلوکساسین

د) سولفادایازین

ه) تری‌متوپریم

۹. کدام یک از جملات زیر در رابطه با سیپروفلوکساسین صحیح است؟

الف) اگر به همراه مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز تجویز شود، آنتاگونیسم بالینی روی می‌دهد.

ب) علیه اغلب سوش‌های استافیلوکوک MRSA مؤثر

داروهای ضد میکروبی - سولفونامیدی صحیح است. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. هرچند تک‌دوز خوراکی سفیکسیم در سوزاک (فصل ۴۳) مؤثر است، این دارو در اورتریت غیرگونوکوکی بی‌تأثیر است. اسپکتینومایسین (فصل ۴۵) علیه اغلب گونوکوک‌ها فعال است، لیکن عفونت کلامیدیایی پیشابراه را ریشه‌کن نمی‌کند. اگرچه سیپروفلوکساسین در درمان سوزاک و اورتریت کلامیدیایی مؤثر است، از آنجایی که مقاومت به آن در حال حاضر شایع می‌باشد، برای درمان سوزاک در آمریکا، دیگر توصیه نمی‌شود. بهترین شیوه درمان این بیمار (که در این فهرست نیامده)، تک‌دوز خوراکی سفیکسیم و آزیترومایسین است. سولفامتوکسازول یا TMP-SMZ مؤثر نیست و می‌تواند در این بیمار، همولیز حاد ایجاد کند. پاسخ گزینه "ه" است.

۵. آنتی‌اسیدها فراهمی‌زیستی فلوروکینولون‌های خوراکی را کاهش می‌دهند. نه اختلال عملکرد کبدی و نه اختلال عملکرد کلیوی هیچ ممنوعیت مصرف استفاده از فلوروکینولون‌ها به شمار نمی‌روند. اغلب فلوروکینولون‌ها دفع کلیوی دارند و دوز آنها باید در صورت پاکسازی کراتینین کمتر از ۵۰ ml/min تعدیل شود. دفع موکسی‌فلوکساسین به طور عمده در کبد رخ می‌دهد. از فلوروکینولون‌ها نباید در درمان عفونت ادراری اولیه و بدون عارضه در کودکان استفاده نمود. به علت اثرات احتمالی بر غضروف، استفاده از فلوروکینولون‌ها در کودکان در حال رشد توصیه نمی‌شود. در این کودک، عفونت به احتمال زیاد به علت سوزی از اشرشیاکولی است که به بسیاری از دیگر داروها از جمله آنتی‌بیوتیک‌های بتا‌لاکتام حساس است. پاسخ گزینه "د" است.

۶. در غیاب هرگونه مدرکی دال بر یک عامل میکروبی برای کولیت در این بیمار، تجویز یک دارو برای کاهش التهاب مناسب است. سولفاسالازین اثر ضدالتهاب قابل توجهی دارد و تجویز خوراکی آن به بهبود علامتی در ۵۰ تا ۷۵ درصد بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو منجر می‌شود. همچنین سولفاسالازین اثر ضدالتهاب در آرتریت روماتوئید دارد. پاسخ گزینه "د" است.

۷. شایع‌ترین عارضه جانبی سولفونامیدها، بثورات جلدی در

است.

ج) اغلب عفونت‌های ادراری "بار اول" مقاوم به سیپروفلوکساسین هستند.

د) ارگانیس‌م‌ها مرتبط با عفونت‌های گوش، مقاومت بالایی دارند.

ه) تاندینیت ممکن است در جریان درمان روی دهد.

۱۰. در افراد مبتلا به کمبود فولات، تجویز مکمل اسید فولیک می‌تواند از کم‌خونی ناشی از تجویز این دارو پیشگیری کند؛ این دارو یک باز ضعیف است و غلظت آن در بافت‌ها مشابه غلظت پلاسمایی می‌باشد.

الف) سیپروفلوکساسین

ب) لووفلوکساسین

ج) لینزولید

د) سولفامتوکسازول

ه) تری متوپریم

پاسخ‌ها

۱. تری متوپریم - سولفامتوکسازول در درمان عفونت‌های ناشی از ویروس‌ها، قارچ‌ها و مایکوباکتری‌ها مؤثر نیست. با این حال، این ترکیب علیه برخی تک‌یاخته‌ها (از جمله توکسوپلاسما) فعال است و از آن در درمان و پیشگیری از توکسوپلاسموز در افراد مبتلا به ایدز استفاده می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۲. فلوروکینولون‌های نسل دوم در اسهال ناشی از باکتری‌های گرم منفی، از جمله اشرشیاکولی، شیگلا و سالمونلا، بسیار مؤثر هستند. سایر داروها در این فهرست، مؤثر نیستند. امروزه بسیاری از کولی‌فرم‌ها به آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین مقاوم هستند. هرچند تری متوپریم به عنوان یک داروی منفرد در دسترس است، مقاومت در حین درمان ممکن است رخ دهد، مگر برای عفونت‌های ادراری که غلظت بالایی از آن حاصل می‌شود. وانکومایسین، فعالیتی علیه باسیل‌های گرم منفی ندارد. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. سولفونامیدها در عفونت‌های ریکتزایی تأثیر حداقلی دارند. برای افراد مبتلا به آلرژی یا سایر موارد ممنوعیت مصرف تتراسیکلین‌ها، از کلرامفنیکل در درمان تب کوه‌های راکی استفاده می‌شود. تمام عبارات بالا دربارهٔ

عوارض فلوروکینولونها است. پاسخ گزینه "ه" است.
۱۰. تری‌متوپریم تنها باز ضعیف در این فهرست است (فلوروکینولون‌ها و سولفونامیدها ترکیبات اسیدی هستند). تری‌متوپریم به دلیل حلالیت زیاد در چربی در pH خون، به مایع پروستات و واژن نفوذ می‌کند و غلظت آن به غلظت پلاسمایی می‌رسد. در افراد مبتلا به کمبود فولات، تجویز تری‌متوپریم (به تنهایی یا همراه با سولفی‌سوکسازول) ممکن است لکونی و ترومبوسیتوپنی ایجاد کند. فلوروکینولون‌ها و لینزولید علائم کمبود اسید فولیک را تشدید نمی‌کنند. پاسخ گزینه "ه" است.

پاسخ حفظ مهارت: افزایش فاصله QT

(فصل ۱۴ را ببینید)

مهم‌ترین داروهای افزایش دهنده فاصله QT، داروهای ضدآرتمی هستند. این داروها عبارتند از: داروهای کلاس IA و کلاس III، از جمله آمپودارون، برتیلوم، دیسوپیرامید، پروکائین آمید، کینیدین و سوتالول. می‌دانید که هرچند داروهای گروه IA به عنوان مهارکننده‌های کانال سریم طبقه‌بندی می‌شوند، کانال‌های پتاسیم را هم مهار می‌کنند و مدت پتانسیل عمل بطنی را افزایش می‌دهند. سایر داروهایی که فاصله QT را افزایش می‌دهند، عبارتند از: لیترومپاسین، مفلوکین، پنتامیدین، تیوریدازین و احتمالاً دیگر ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و زیراسیدرون.

اثر بیش حساسیتی است. عوارض عصبی و خون‌ادراری با شیوع کمتر روی می‌دهند. سولفونامیدها معمولاً در سه‌ماهه سوم بارداری یا در نوزادان تجویز نمی‌شوند؛ با این حال، کرن‌ایکتروس نادر است. سندرم فائکونی با مصرف تتراسیکلین‌های تاریخ گذشته روی می‌دهد. پاسخ گزینه "ه" است.

۸. سولفادیازین و تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول داروی انتخابی در نوکاردیوز است. تجویز سولفادیازین به همراه پریمتامین (یک مهارکننده مؤثر دی‌هیدروفولات ردوکانز در تک‌یاخته‌ها) در درمان توکسوپلاسموز و در پیشگیری از پنومونی پنوموسیستیس در افراد مبتلا به ایدز مؤثر است (با این حال، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول برای اندیکاسیون اخیر در اغلب موارد به کار می‌رود). پاسخ گزینه "د" است.

۹. سیپروفلوکساسین برای درمان عفونت‌های ادراری بطور رایج به کار می‌رود و علیه اکثر سویه‌های مسبب عفونت‌های گوش میانی (از جمله هموفیلوس آنفلوانزا و پنوموکوک) مؤثر است. با این حال، امروزه ۵۰٪ سوش‌های MRSA به سیپروفلوکساسین مقاومند. هیچ آنتاگونیسم بالینی در پی تجویز همزمان فلوروکینولونها و مهارکننده‌های ساخت اسید فولیک گزارش نشده است. تجویز فلوروکینولون‌ها طی دوره بارداری یا برای کودکان کمتر از ۱۰ سال بدلیل احتمال آسیب به غضروف در حال رشد توصیه نمی‌شود. تاندنیت و پارگی تاندون از

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مکانیسم اثر ضدباکتری سولفونامیدها و تری‌متوپریم را بر ساخت اسیدفولیک باکتری و مکانیسم ایجاد مقاومت باکتری به داروهای ضدفولات را شرح دهید.
- کاربردهای اصلی سولفونامیدها و تری‌متوپریم (به تنهایی یا توأم) و ویژگی‌های فارماکوکینتیک و عوارض جانبی آنها را توضیح دهید.
- مکانیسم اثر فلوروکینولون‌ها و مکانیسم ایجاد مقاومت باکتری به این داروها را شرح دهید.
- کاربردهای اصلی فلوروکینولون‌ها و ویژگی‌های فارماکوکینتیک و عوارض جانبی آنها را توضیح دهید.

جدول خلاصه دارویی: سولفونامیدها، تری متوپریم و سولفامتوکسازول

زیرگروه	مکانیسم عمل	فعالیت و کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک و عوارض
تری متوپریم - سولفومتوکسازول	مهار هم‌افزایی در ساخت فولیک اسید، ترکیب آنها با کتری کش است؛ «مهار متوالی»	عفونت‌های سینوس، گوش، مجاری تنفسی و ادراری؛ پنومونی ناشی از <i>P. jiroveci</i> ، توکسوپلاسموز، نوکاردیوز	بثورات پوستی، تب، سرکوب مغز استخوان، هیپرکالمی با شیوع بالای عوارض جانبی در ایدز

سایر آنتاگونیست‌های فولات

سولفیسوکسازول	سولفانامیدها آنزیم دی‌هیدروپتروات سنتاز را مهار می‌کنند؛	عفونت‌های ادراری ساده (خوراکی) و موضعی در سوختگی یا عفونت چشم (سولفانامیدها)؛ توکسوپلاسموز (پریمتامین + سولفادایزین)؛ مالاریا (سولفادوکسین + پریمتامین)	پاکسازی کلیوی و کبدی؛ اتصال وسیع سولفونامیدها به پروتئین پلاسما (جابجایی بیلی‌روبین، متوتروکسات و وارفارین)	سولفونامیدهای خوراکی باعث ناراحتی گوارشی، همولیز حاد در افراد مبتلا به کمبود G6PDH می‌شوند؛ احتمال کریستالوری و بثورات (واکنش حساسیت متقاطع)
پریمتامین	تری متوپریم و پریمتامین			
پریمتامین	دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کنند.			
سولفادوکسین				

جدول خلاصه دارویی: سولفونامیدها، قری‌متوپریم و سولفامتوکسازول (ادامه)

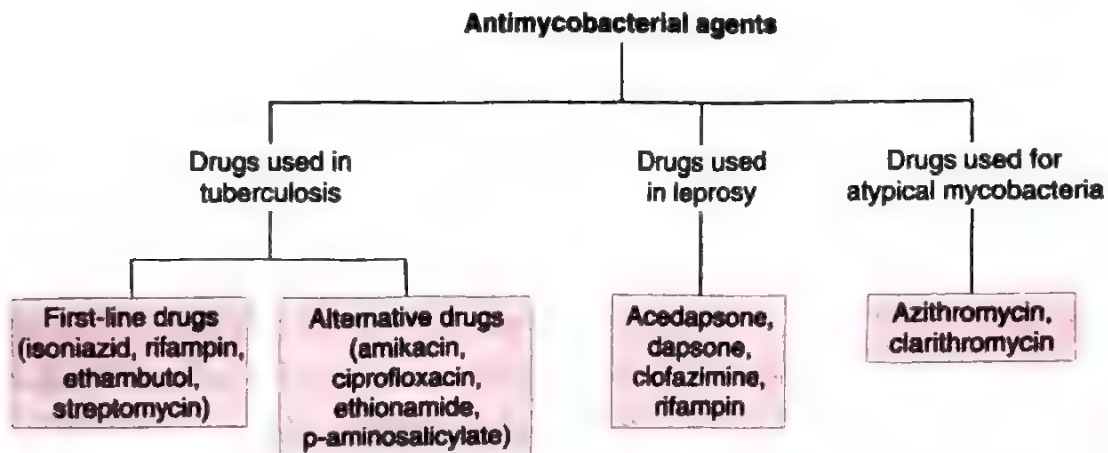
زیرگروه	مکانیسم عمل	فعالیت و کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک و تداخلات	عوارض
سپیروفلوکساسین	تکثیر DNA را از طریق اتصال به DNA زیراز (ارگانیزم‌های گرم منفی) و توپوایزومراز IV (گرم مثبت‌ها) مهار می‌کند. باکتری‌کش است؛ مقاومت: به پایین صفحه رجوع کنید.	مؤثر در عفونت‌های تناسلی، ادراری، گوارشی و برخی عفونت‌های تنفسی، اثر بر علیه گنوکوک‌ها، سرعت کاهش یافت، کاربرد محدود در سل	مصرف خوراکی و وریدی پاکسازی اکثراً کلیوی، نیمه عمر ۴ ساعت، جذب خوراکی با مصرف کاتیون‌ها مختل می‌شود.	ناراحتی گوارشی، اثرات CNS (سردرد، سرگیجه)؛ التهاب تاندون به علت اثر روی غضروف (ممنوعیت تجویز در بارداری و نوجوانان)

سایر فلوروکینولون‌ها

نورفلوکساسین	مکانیسم مشابه سپیروفلوکساسین، باکتری‌کش هستند	نورفلوکساسین و افلوکساسین برای درمان اولیه عفونت ادراری به کار می‌روند.	مصرف خوراکی و وریدی	مانند سپیروفلوکساسین؛ طولانی‌شدن QTc در لووفلوکساسین و جمی‌فلوکساسین
لووفلوکساسین	مقاومت از طریق تغییرات در آنزیم‌های هدف (مثل DNA زیراز) و احتمالاً تشکیل آنزیم‌های غیرفعال‌کننده	لووفلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت و آتیبیک‌ها (کلامیدیا و مایکوپلاسما) فعال هستند.	لووفلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین؛ اغلب پاکسازی کلیوی (پسه جز موکسی‌فلوکساسین که کبدی است)؛ نیمه عمر طولانی	لووفلوکساسین و جمی‌فلوکساسین؛ احتیاط در همراهی مصرف با ضد آریتمی‌های III و IA
موکسی‌فلوکساسین			جمی‌فلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین تجویز روزی یک بارشان را میسر می‌کند.	

داروهای ضد مایکوباکتری

دارودرمانی عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم توبرکولوزیس *M. leprae* و *M. avium - intracellulare* با مشکلات متعددی مواجه است، از جمله، (۱) اطلاعات محدود در رابطه با مکانیسم اثر داروهای ضد مایکوباکتری، (۲) ظهور مقاومت، (۳) موقعیت داخل سلولی مایکوباکتری‌ها، (۴) ماهیت مزمن بیماری مایکوباکتریایی که به درمان دراز مدت نیاز دارد و با عوارض جانبی داروها همراه است، و (۵) میزان همکاری بیمار. دارودرمانی عفونت‌های مایکوباکتریایی در اکثر قریب به اتفاق موارد، شامل تجویز ترکیبی از داروها است تا ظهور مقاومت به تعویق افتد و تأثیر ضدباکتری افزایش یابد.



داروهای سل

احتمالی) ارگانیزم به ایزونیازید بستگی دارد. رژیم‌های درمان با نظارت مستقیم (DOT)^۱ برای بیمارانی که همکاری نمی‌کنند و در سل‌های مقاوم به دارو توصیه می‌شوند.

الف) ایزونیازید

۱. مکانیسم اثر - ساختمان ایزونیازید (INH) شبیه پیریدوکسین است. مکانیسم اثر آن شامل مهار میکولیک اسید است که جزء اصلی دیواره سلولی مایکوباکتریوم است.

مهم‌ترین داروهایی که در درمان سل به کار می‌روند، عبارتند از: ایزونیازید (INH)، ریفامپین، اتامبوتول، پیرازینامید و استرپتومايسين. تأثیر این داروها بر *M. tuberculosis*، باکتری‌کش یا باکتریوستاتیک است که به غلظت دارو و حساسیت سویه بستگی دارد. درمان دارویی مناسب مشتمل بر بررسی حساسیت دارویی سویه مایکوباکتریوم است. درمان سل ریوی معمولاً با یک رژیم ۳ یا ۴ دارویی آغاز می‌شود که به میزان مقاومت (قطعی یا

1- Directly observed therapy

شده است.

ب) ریفامپین

۱. مکانیسم اثر — ریفامپین (یک مشتق ریفامایسین) علیه مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، باکتری‌کش است. این دارو RNA پلیمرز وابسته به DNA را (که توسط ژن *rpo* کد می‌شود) در مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و بسیاری از میکروارگانیسم‌های دیگر مهار می‌کند. اگر این دارو به تنهایی تجویز شود، مقاومت در اثر تغییر در حساسیت پلیمرز به دارو به سرعت رخ می‌دهد.

۲. فارماکوکینتیک — ریفامپین از راه خوراکی به خوبی جذب و در اکثر بافت‌های بدن (از جمله CNS) توزیع می‌شود. این دارو چرخه روده‌ای - کبدی دارد و بخشی از آن در کبد متابولیزه می‌شود. دارو و متابولیت‌های آن (که به رنگ نارنجی هستند)، عمدتاً از راه مدفوع دفع می‌شوند.

۳. کاربردهای بالینی — در درمان سل، ریفامپین تقریباً همیشه به همراه سایر داروها تجویز می‌شود. با این وجود، ریفامپین می‌تواند به عنوان تک‌دارو در درمان سل مخفی، در بیماران دچار عدم تحمل INH یا کسانی که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به گونه مایکوباکتریوم مقاوم به INH استفاده شود. در جذام، تجویز ریفامپین یک بار در ماه، ظهور مقاومت به داپسون را به تعویق می‌اندازد. ریفامپین را می‌توان به همراه وانکومایسین در عفونت‌هایی که به علت استافیلوکوک مقاوم (سوش MRSA) یا پنوموکوک (سوش PRSP) ایجاد می‌شوند، به کار برد. سایر کاربردهای ریفامپین عبارتند از درمان وضعیت ناقل مننگوکوک و استافیلوکوک.

۴. عوارض و تداخلات — ریفامپین معمولاً پروتئینوری زنجیره سبک را ایجاد می‌کند و ممکن است پاسخ آنتی‌بادی را مختل سازد. سایر عوارض ریفامپین عبارتند از: بثورات جلدی، ترومبوسیتوپنی، نفریت و اختلال عملکرد کبد. اگر ریفامپین کمتر از ۲ بار در هفته تجویز شود، ممکن است علائم شبه آنفلوانزا و کم‌خونی ایجاد کند. ریفامپین آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم داروها را به شدت القا می‌کند و سرعت دفع بسیاری از داروها، از جمله داروهای ضدصرع،

اگر این دارو به تنهایی تجویز شود، مقاومت به سرعت روی می‌دهد. مقاومت شدید در پی حذف ژن *katG* روی می‌دهد که یک کاتالاز دخیل در عملکرد INH را کد می‌کند. مقاومت خفیف در پی حذف ژن *inhA* روی می‌دهد که پروتئین ناقل آسیل آنزیم هدف را کد می‌کند. INH برای باسیل‌های سل فعال در حال رشد، باکتری‌سید است اما در برابر انواع خاموش تأثیر کمتری دارد.

۲. فارماکوکینتیک — ایزونیاژید به خوبی از راه خوراکی جذب می‌شود و با نفوذ به سلول‌ها، بر مایکوباکتری‌های داخل سلولی اثر می‌کند. متابولیسم کبدی ایزونیاژید از طریق استیلایسیون و تحت نظارت ژنتیکی است. هر بیمار ممکن است به سرعت یا به کندی، دارو را غیرفعال کند. نیمه‌عمر ایزونیاژید در میان "استیله‌کننده‌های سریع" ۶۰-۹۰ دقیقه و در "استیله‌کننده‌های آهسته" ۳-۴ ساعت است. نسبت استیله‌کننده‌های سریع در جوامع با اصلیت آسیایی (بومیان آمریکا) بیش از جوامع با اصلیت اروپایی یا آفریقایی است. برای نیل به تأثیر درمانی مشابه، دوز بالاتری از ایزونیاژید باید در استیله‌کننده‌های سریع تجویز گردد.

۳. کاربردهای بالینی — ایزونیاژید مهم‌ترین داروی منفرد در درمان سل و یکی از اجزای اکثر رژیم‌های ترکیبی می‌باشد. ایزونیاژید در درمان عفونت نهفته (قبلاً به آن پیشگیری می‌گفتند)، شامل افرادی که تست جلدی مثبت جدید دارند و در نزدیکان افراد مبتلا به بیماری فعال، به تنهایی تجویز می‌شود.

۴. عوارض و تداخلات — عوارض عصبی شایع هستند، از جمله نوریت محیطی، بی‌قراری، پرش‌های عضلانی و بی‌خوابی. برای رفع این علائم می‌توان از پیریدوکسین (۲۵-۵۰ mg/d خوراکی) استفاده کرد. ایزونیاژید سمیت کبدی دارد و ممکن است افزایش آنزیم‌های کبدی، زردی و هپاتیت ایجاد کند. خوشبختانه سمیت کبدی در اطفال نادر است. ایزونیاژید ممکن است متابولیسم کبدی برخی داروها (مانند کاربامازپین، فنی‌توئین، وارفارین) را مهار کند. همولیز ممکن است در افراد مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز رخ دهد. یک سندرم شبه‌لوپوس گزارش

۴. عوارض — شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از: اختلالات بینایی وابسته به دوز، از جمله کاهش دقت بینایی، کوررنگی قرمز - سبز، نوریت عصب بینایی، و احتمالاً آسیب شبکیه (در اثر مصرف درازمدت دوز بالا). اکثر این عوارض با قطع مصرف دارو، برطرف می‌شوند. سایر عوارض عبارتند از: سردرد، گیجی، هیپراوریسمی (افزایش اوره خون)، و نوریت محیطی.

ت) پیرازینامید

۱. مکانیسم اثر — مکانیسم اثر پیرازینامید ناشناخته است؛ با این حال، اثر باکتریوستاتیک آن احتمالاً به تبدیل متابولیک از طریق پیرازینامیدازها (که توسط ژن *pnca* کد می‌شوند) در مایکوباکتریوم توبرکولوزیس نیاز دارد. مقاومت از طریق جهش در ژنی که آنزیم‌های درگیر در فعالیت پیرازینامید را کدگذاری می‌کند و افزایش تولید سیستم‌های تخلیه دارو، ایجاد می‌شود. اگر دارو به تنهایی تجویز شود، مقاومت به سرعت روی می‌دهد. مقاومت متقاطع با سایر داروهای ضدباکتری ناچیز است.

۲. فارماکوکینتیک — پیرازینامید از راه خوراکی به خوبی جذب و در اکثر بافت‌ها (از جمله CNS) توزیع می‌شود. بخشی از این دارو به اسید پیرازینوئیک متابولیزه می‌شود و داروی بدون تغییر و متابولیت آن از راه ادرار دفع می‌شوند. نیمه عمر پلاسمایی پیرازینامید در نارسایی کبدی یا کلیوی افزایش می‌یابد.

۳. کاربردهای بالینی — ترکیب پیرازینامید با سایر داروهای ضدسل، یکی از عوامل موفقیت رژیم‌های درمانی "کوتاه مدت" است.

۴. عوارض — در حدود ۴۰٪ بیماران، به درد غیرنقرسی مفاصل دچار می‌شوند. هیپراوریسمی شایع ولی معمولاً بدون علامت است. سایر عوارض جانبی عبارتند از: درد عضلانی، تحریک گوارشی، بثورات ماکولوپاپولی، اختلال عملکرد کبد، پورفیری و حساسیت به نور. پیرازینامید را در بارداری نباید

استروئیدهای ضدبارداری، سیکلوسپورین، کتوکونازول، متادون، تربینافین و وارفارین را افزایش می‌دهد.

حفظ مهارت: تنوع ژنوتیپی در متابولیسم داروها

(فصل ۴ را ببینید)

متابولیسم ایزونیازید در افراد مقلف، تنوع ژنوتیپی دارد. چنین تنوعی در مورد چه داروهایی دیده می‌شود و چه آنزیم‌هایی در متابولیسم آنها دخیل است؟ این تنوع، چه پیامدهای بالینی در متابولیسم دارو دارد؟ به پاسخ در انتهای فصل مراجعه کنید.

۵. سایر ریفامایسین‌ها — ریفابوتین نسبت به ریفامپین، تداخل دارویی کمتری ایجاد می‌کند و به همان اندازه در درمان سل مؤثر است. ریفابوتین معمولاً در درمان سل بیماران مبتلا به ایدز، بر ریفامپین ترجیح داده می‌شود، بویژه کسانی که با سوبستراه‌های P450 درمان می‌شوند مانند مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی یا افایرنز. ریفامیکسین^۱ یکی از مشتقات ریفامپین است که از راه دستگاه گوارش جذب نمی‌شود و در اسهال مسافران بکار رفته است.

پ) اتامبوتول

۱. مکانیسم اثر — اتامبوتول، آرابینوزیل ترانسفرازها را (که توسط اوپرون *embCAB* کد می‌شوند) مهار می‌کند؛ این آنزیم‌ها در ساخت آرابینوگالاکتان نقش دارند که جزئی از دیواره سلولی مایکوباکتری‌ها است. اگر این دارو به تنهایی تجویز شود، مقاومت در اثر جهش ژن *emb* به سرعت روی می‌دهد.

۲. فارماکوکینتیک — اتامبوتول از راه خوراکی به خوبی جذب و در اکثر بافت‌ها (از جمله CNS) توزیع می‌شود. درصد بالایی از دارو، بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. کاهش دوز در نارسایی کلیوی ضروری است.

۳. کاربردهای بالینی — کاربرد اصلی اتامبوتول در سل است و همواره به همراه سایر داروها تجویز می‌شود.

تجویز نمود.

عملکرد CNS).

ث) استرپتومایسین

به دلیل افزایش سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکولوزس مقاوم به سایر داروها، مصرف این آمینوگلیکوزید نسبت به گذشته افزایش یافته است. استرپتومایسین به همراه سایر داروها، در درمان سل تهدید کننده حیات، از جمله مننژیت سلی، سل ارزنی، و سل شدید اعضاء مختلف تجویز می‌شود. ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک این دارو مشابه سایر آمینوگلیکوزیدها (فصل ۴۵) است.

ج) داروهای جایگزین

داروهای خط دوم ضدمایکوباکتری، برای سویه‌های مقاوم به داروهای خط اول به کار می‌روند؛ این داروها را به عنوان جایگزین در نظر می‌گیرند، زیرا تأثیر بیشتری ندارند و سمیت آنها در اغلب موارد، شدیدتر از داروهای اصلی است.

آمیکاسین در مواردی از سل تجویز می‌شود که ناشی از سویه‌های مایکوباکتری مشکوک به مقاومت به استرپتومایسین یا مقاومت به چندین دارو باشد. برای اجتناب از بروز مقاومت، آمیکاسین همواره باید به همراه سایر داروها تجویز گردد.

سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین اغلب علیه سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکولوزس مقاوم به داروهای خط اول، فعال هستند. فلوروکینولون‌ها را همواره باید در ترکیب با دو یا چند داروی فعال دیگر تجویز کرد.

اتیونامید یک داروی مشابه ایزونیازید است، ولی مقاومت متقاطع روی نمی‌دهد. بزرگترین ایراد اتیونامید تحریک شدید گوارشی و عوارض جانبی عصبی در مقادیری است که برای دستیابی به سطح پلاسمایی مؤثر لازم است.

اسید پاراآمینوسالسیلیک (PAS) امروزه به ندرت استفاده می‌شود، زیرا مقاومت اولیه شایع است. به علاوه، عوارض جانبی آن عبارتند از: تحریک گوارشی، زخم پپتیک، بیش‌حساسیتی، و اختلال در عملکرد کلیه، کبد و تیروئید.

سایر داروها به دلیل عوارض جانبی، کاربرد محدودی دارند، از جمله **کاپرئومایسین**^۱ (سمیت برای گوش، اختلال عملکرد کلیه) و **سیکلوسرین**^۲ (نوروپاتی محیطی، اختلال

چ) رژیم‌های درمانی ضدسل

۱. **رژیم‌های استاندارد** — به منظور درمان تجربی سل ریوی (در اغلب نواحی دارای مقاومت به INH کمتر از ۴٪)، رژیم درمانی سه‌دارویی INH، ریفامپین و پیرازینامید توصیه می‌شود. اگر ارگاناسم کاملاً حساس به دارو باشد (و بیمار HIV منفی باشد)، پیرازینامید پس از گذشت ۲ ماه از درمان قطع شده و درمان دودارویی به مدت ۴ ماه ادامه خواهد یافت.

۲. رژیم‌های جایگزین — رژیم‌های جایگزین در موارد

حساسیت کامل ارگاناسم شامل INH و ریفامپین به مدت ۹ ماه یا INH، و اتامبوتول به مدت ۱۸ ماه است. رژیم درمانی متناوب (۲ یا ۳ بار در هفته) چهاردارویی با دوز بالا نیز مفید است.

۳. **مقاومت** — اگر مقاومت به INH بیش از ۴٪ باشد، رژیم دارویی اولیه باید شامل اتامبوتول یا استرپتومایسین باشد. سل مقاوم به INH (شایع‌ترین شکل مقاومت) به مدت ۶ ماه با رژیم دارویی ریفامپین + پیرازینامید + اتامبوتول یا استرپتومایسین درمان می‌شود. ارگاناسم‌های مقاوم به چند دارو (مقاوم به INH و ریفامپین) باید با ۳ مورد یا بیشتر از داروهایی که ارگاناسم به آنها حساس است به مدت ۱۸ ماه درمان شوند (تا ۱۲ ماه پس از منفی شدن کشت خلط).

داروهای ضد جذام

الف) سولفون‌ها

داپسون^۳ (دی‌آمینوفنیل سولفون) فعال‌ترین داروی ضد *M. leprae* است. مکانیسم اثر سولفون‌ها، احتمالاً مهار ساخت اسید فولیک است. به علت گزارشات رو به افزایش در خصوص ایجاد مقاومت، پیشنهاد می‌شود دارو در ترکیب با ریفامپین و / یا کلوفازیمین^۴ استفاده شود (به ادامه مطلب نگاه کنید). داپسون از راه خوراکی تجویز می‌شود، به خوبی به

1- capreomycin

2- cycloserine

3- dapson

4- clofazimine

سؤالات

۱. مهم‌ترین علت تجویز چند دارو برای درمان سل کدام است؟

الف) بروز مقاومت را به تعویق می‌اندازد یا از آن پیشگیری می‌کند.

ب) پایبندی بیمار را به رژیم دارویی تضمین می‌کند.

ج) فعالیت علیه مایکوباکتریوم را بصورت هم‌افزا، افزایش می‌دهد.

د) از سایر عفونت‌های باکتریایی پیشگیری می‌کند.

ه) احتمال بروز عوارض را کاهش می‌دهد.

۵-۲: یک زن ۲۱ ساله اهل جنوب شرقی آسیا به همراه خانواده خود از سه ماه پیش در آمریکا زندگی می‌کند. این زن در منزل، از دو کودک پیش‌دبستانی خواهرش مراقبت می‌کند. به علت عدم آشنایی با زبان انگلیسی، خواهرش وی را به اورژانس بیمارستان آورده است. او ذکر می‌کند که خواهرش از یک ماه پیش احساس خستگی می‌کرده است، کاهش اشتها و کاهش وزن دارد. بیمار دو هفته پیش به علائم "آنفلوآنزا" دچار شد که با تب و تعریق شبانه همراه بود. پس از رفع این علائم، بیمار احساس سلامت را باز یافته، ولی سرفه همراه با خلط سبز رنگ و گاه با رگه‌های خونی ادامه دارد. در معاینه فیزیکی، تنها یافته، سمع رال در لوب فوقانی ریه چپ است و بیمار بدحال به نظر نمی‌رسد. در بررسی آزمایشگاهی، تعداد گلبول‌های سفید $12000/\mu L$ و هماتوکریت ۳۳٪ است. در عکس ریه ارتشاح و احتمالاً کاویته (حفره) در لوب فوقانی ریه چپ دیده می‌شود. در رنگ‌آمیزی گرم خلط، فلور مختلط بدون ارجحیت ارگانیزم خاص دیده می‌شود. در رنگ‌آمیزی اسید-فاست، تعداد زیادی باسیل باریک و صورتی وجود دارد. تشخیص سل ریوی مطرح می‌گردد. خلط برای کشت به آزمایشگاه فرستاده می‌شود.

۲. در این مرحله، مناسب‌ترین اقدام کدام است؟

الف) بیمار را بستری و درمان با ایزونیازید و ریفامپین را آغاز کنید.

ب) بیمار را بستری و درمان با ریفامپین را آغاز کنید.

بافت‌ها نفوذ می‌کند، چرخه روده‌ای-کبدی دارد، و از طریق ادرار (بخشی به شکل متابولیت‌های استیل‌ه) دفع می‌شود. عوارض جانبی شایع این دارو عبارتند از: تحریک گوارشی، تب، بثورات جلدی و متهموگلوبینی. همولیز ممکن است روی دهد (بویژه در افراد مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز).

اسداپسون^۱ یک شکل ذخیره‌ای داپسون است که سطح پلاسمایی مطلوب را به مدت چند ماه فراهم می‌کند. داپسون علاوه بر تجویز در جذام، به عنوان یک داروی جایگزین برای درمان پنومونی ناشی از پنوموسیستیس جیرووکی در بیماران مبتلا به ایدز به کار می‌رود.

ب) سایر داروها

رژیم‌های دارویی معمولاً شامل ترکیب داپسون و ریفامپین (یا ریفابوتین) به اضافه یا منهای **کلوفازیمین** می‌باشند. کلوفازیمین، یک رنگ‌فنازین است که با DNA واکنش می‌کند. عوارض جانبی کلوفازیمین عبارتند از: تحریک گوارشی و تغییر رنگ پوست از قرمز قهوه‌ای تا متمایل به سیاه.

داروهایی مورد استفاده در عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیبیک

مجموعه *M. avium* (MAC) عامل عفونت منتشر در بیماران مبتلا به ایدز است. امروزه کلاریترومایسین یا آزیترومایسین با یا بدون ریفابوتین برای پیشگیری در افراد دارای CD_4 کمتر از $50/\mu L$ توصیه می‌شود. درمان عفونت‌های ناشی از MAC به ترکیبی از چند دارو نیاز دارد که یک رژیم نمونه مشتمل است بر آزیترومایسین یا کلاریترومایسین، به علاوه اتامبوتول و ریفابوتین. هرچند عفونت‌های ناشی از مایکوباکتری‌های آتیبیک (مانند *M. ulcerans*، *M. marinum*) در برخی موارد بدون علامت هستند، برای درمان آنها می‌توان از داروهای ضد مایکوباکتری (مانند INH، اتامبوتول، ریفامپین) یا سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند آمیکاسین، سفالوسپورین‌ها، فلوروکینولون‌ها، ماکرولیدها، یا تتراسیکلین‌ها) بهره گرفت.

- (ج) ایزونیازید برای پیشگیری تجویز کنید و بیمار را به منزل بفرستید تا نتایج کشت حاصل شود.
- (د) بیمار را به منزل بفرستید تا نتایج کشت حاصل شود، دارو ندهید.
- (ه) درمان با ایزونیازید و ریفامپین را آغاز کنید.
۳. در صورت شروع درمان، کدام یک از رژیم‌های دارویی زیر در این بیمار مناسب است؟
- (الف) آمیکاسین، ایزونیازید، پیرازینامید، استرپتومایسین
- (ب) سیپروفلوکساسین، سیکلوسرین، ایزونیازید، PAS
- (ج) اتامبوتول، ایزونیازید، پیرازینامید، ریفامپین
- (د) ایزونیازید، پیرازینامید، ریفامپین، استرپتومایسین
- (ه) PAS، پیرازینامید، ریفابوتین، استرپتومایسین
۴. کدام یک از جملات زیر در رابطه با تجویز ایزونیازید در این بیمار غلط است؟
- (الف) بیمار ممکن است در پی مصرف مواد غذایی حاوی تیرامین، به برافروختگی، طپش قلب، تعریق و تنگی نفس دچار شود.
- (ب) دوز نگهدارنده ایزونیازید در بیماران جنوب شرقی آسیا کمتر از بیماران ایالات متحده است.
- (ج) علائم نوریت محیطی ممکن است در حین درمان مشاهده شود.
- (د) تجویز پیریدوکسین روزانه لازم است.
- (ه) خطر هپاتیت ناشی از ایزونیازید کمتر از ۲٪ است.
۵. در هنگام ترخیص، پزشک به بیمار توصیه می‌کند که صرفاً به مصرف داروهای خوراکی ضدبارداری برای اجتناب از بارداری اکتفا نکند، زیرا تأثیر این داروها در حین درمان ضدمایکوباکتری کاهش می‌یابد. احتمال کاهش اثر داروهای خوراکی ضدبارداری، با مصرف کدام دارو بیشتر است؟
- (الف) آمیکاسین
- (ب) اتامبوتول
- (ج) ایزونیازید
- (د) پیرازینامید
- (ه) ریفامپین
۶. یک بیمار مبتلا به ایدز با تعداد سلول CD_4 $100/\mu$ ، به تب و کاهش وزن همراه با بیماری ریوی مهاجم در اثر مجموعه *M. avium* دچار شده است. کدام اقدام در این

- بیمار مناسب است؟
- (الف) تجویز یک رژیم آنتی‌بیوتیکی بر اساس حساسیت ارگانیزم در کشت
- (ب) آغاز درمان با ایزونیازید و پیرازینامید
- (ج) تجویز ریفابوتین، زیرا از ایجاد باکتری MAC پیشگیری می‌کند.
- (د) تجویز ترکیب آزیترومایسین، اتامبوتول و ریفابوتین
- (ه) تجویز تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول
۷. یک پسر ۱۰ ساله به سل ریوی بدون عارضه دچار شده است. پس از یک دوره بستری در بیمارستان، در حال حاضر در منزل با ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول تحت درمان است. کدام یک از جملات زیر در رابطه با این بیمار صحیح است؟
- (الف) تست عملکرد شنوایی قبل از آغاز دارو ضروری است.
- (ب) مادر بیمار که مراقب اوست نباید برای پیشگیری از INH استفاده کند.
- (ج) خواهر ۳ ساله او باید برای پیشگیری از INH استفاده کند.
- (د) این کودک ممکن است به علت مصرف داروها دچار پلی‌آرترازی شود.
- (ه) عوارض بالقوه کلیوی داروهای تجویز شده، انجام تستهای عملکرد کلیوی را الزامی می‌سازند.
۸. کدام یک از جملات زیر در رابطه با داروهای ضدسل صحیح است؟
- (الف) مکانیسم اثر استرپتومایسین علیه مایکوباکتری‌ها، شامل مهار آرابینوزیل ترانسفرازها است.
- (ب) مقاومت متقاطع مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در برابر ایزونیازید و پیرازینامید شایع است.
- (ج) عوارض چشمی اتامبوتول با تجویز تیامین قابل‌پیشگیری است.
- (د) در صورت بروز هیپراوریسمی، درمان با پیرازینامید باید فوراً قطع شود.
- (ه) مقاومت به اتامبوتول در اثر جهش در ژن *emb* روی می‌دهد.
۹. در افراد مبتلا به ایدز، با تجویز هفته‌ای یک بار کدام آنتی‌بیوتیک می‌توان از باکتری MAC پیشگیری کرد؟

برای درمان سل مقاوم به چند دارو تجویز می‌شوند. سیکلوسرین، PAS و ریفابوتین از داروهای خط دوم هستند که در افرادی که به سایر داروها پاسخ نداده‌اند استفاده می‌شوند. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. در افراد ساکن در حاشیه اقیانوس آرام، نباید دوز کمتر ایزونیازید را تجویز کرد. در افرادی که این دارو را سریع‌تر استیله می‌کنند (مانند بومیان آمریکا)، ممکن است دوز بالاتر لازم باشد. نوروپاتی محیطی در اثر ایزونیازید، ناشی از کمبود پیریدوکسین است. این عارضه در افراد مبتلا به دیابت، سوءتغذیه یا ایدز شایع‌تر است و برای پیشگیری از آن، ۲۵-۵۰ mg پیریدوکسین تجویز می‌شود. ایزونیازید می‌تواند منوآمین اکسیداز نوع A را مهار کند و عوارض ناشی از مصرف تیرامین ظاهر گردد. عوارض کبدی وابسته به سن است؛ میزان بروز در افراد ۲۱ تا ۳۵ ساله ۰/۳٪ و در بعد از ۵۰ سالگی بیشتر از ۲٪ است. پاسخ گزینه "ب" است.

۵. ریفامپین تولید آنزیم‌های میکروزومی دخیل در متابولیسم داروها (از جمله سیتوکروم P450) را القا می‌کند. در نتیجه، سرعت حذف برخی داروها افزایش می‌یابد. (از جمله داروهای ضدانعقاد، کتوکوناзол، متادون و استروئیدها در داروهای خوراکی ضدبارداری). تأثیر این داروها در افرادی که ریفامپین مصرف می‌کنند، ممکن است کاهش یابد. پاسخ گزینه "ه" است.

۶. ترکیبی از چند آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت ناشی از MAC در بیماران مبتلا به ایدز تجویز می‌شود و درمان را باید قبل از دسترسی به نتیجه کشت، آغاز کرد. هرچند ریفابوتین می‌تواند از باکتری MAC پیشگیری کند، اگر به تنهایی برای بیماری فعال تجویز شود، سویه‌های مقاوم به سرعت ظاهر خواهند شد. MAC بسیار کمتر از مایکوباکتریوم توپرکولوزیس به داروهای متعارف ضد مایکوباکتری حساس است. امروزه بهترین شیوه درمان، تجویز آزیترومایسین (یا کلاریترومایسین) همراه با اتامبوتول و ریفابوتین است. پاسخ گزینه "د" است.

۷. قبل از آغاز درمان با اتامبوتول انجام تست‌های عملکردی چشمی (نه شنوایی) ممکن است مفید باشد. هیچ یک از داروهای تجویز شده عوارض کلیوی ایجاد نمی‌کنند. پلی‌آرتراژی عارضه جانبی شایع پیرازینامید می‌باشد که

الف) آسداپسون

ب) آزیترومایسین

ج) کلاریترومایسین

د) کانامایسین

ه) ریفابوتین

۱۰. عوامل خطر سل مقاوم به چند دارو عبارتند از:

الف) سابقه درمان سل بدون ریفامپین

ب) مهاجرت اخیر از آسیا و زندگی در مناطقی که شیوع مقاومت به ایزونیازید بیش از ۴٪ است.

ج) مهاجرت اخیر از آمریکای لاتین

د) زندگی در نواحی که مقاومت به ایزونیازید بیشتر از ۴٪ است.

ه) همه موارد فوق

پاسخ‌ها

۱. هرچند در برخی موارد می‌توان با تجویز چند دارو، اثر هم‌افزا علیه مایکوباکتری ایجاد کرد، مهم‌ترین دلیل برای استفاده از رژیم ترکیبی، به تعویق انداختن مقاومت میکروبی است. پاسخ گزینه "الف" است.

۲. علی‌رغم این حقیقت که بیمار ظاهراً بدحال نیست، درمان با چهار داروی فعال علیه مایکوباکتریوم توپرکولوزیس لازم است. می‌دانیم که بیمار ساکن جنوب شرقی آسیا بوده که در این ناحیه، سویه‌های مقاوم به ایزونیازید شایع است و باید علاوه بر ایزونیازید، سه داروی ضدسل دیگر تجویز شود. این بیمار باید بنابه دلایل مختلف بستری شود، از جمله احتمال عدم پایبندی به رژیم دارویی و وجود اطفال کم‌سن و سال در منزل. پاسخ گزینه "الف" است.

۳. نتایج کشت خلط تا چند هفته در دسترس نخواهد بود و هیچ اطلاعی در رابطه با حساسیت ارگاناسم در این مرحله وجود ندارد. برای پوشش مطلوب، درمان را باید با ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول آغاز کرد. ارگاناسم‌های مقاوم به INH معمولاً به ریفامپین و پیرازینامید حساس هستند. استریپتومايسين را معمولاً برای درمان سل شدید یا عفونت ناشی از سویه‌های مقاوم به داروهای خط اول به کار می‌گیرند. هم‌چنین آمیکاسین و سیپروفلوکساسین از داروهایی هستند که

پاسخ حفظ مهارت: تنوع ژنوتیپی در متابولیسم داروها
(فصل ۴ را ببینید)

مثال‌های تنوع ژنوتیپی در متابولیسم دارویی شامل سوکسینیل کولین (سودوکولین/استراز) و ایزونیازید (N-استیل ترانسفراز) است. تنوع ژنتیکی در ایزوفرم‌های سیتوکروم P450 مشاهده می‌شود و در تنوع‌پذیری در میزان متابولیسم فن‌فورمین، دکسترومتورفان و متوپرولول نقش دارد. تنوع در ایزوفرم CYP2D6 می‌تواند پاسخ شدید به کدئین و نورتریتیلین ایجاد کند، و تنوع CYP2C9 ممکن است عامل حساسیت غیرمعارف به اثر ضداانعقاد وارفارین باشد.

آنزیم	داروها	پیامدهای بالینی
آلدئید دهیدروژناز	اتانول	استفراغ، برافروختگی صورت، علائم قلبی - عروقی در آسیایی‌هایی که به کمبود این آنزیم دچار هستند.
N-استیل ترانسفراز	ایزونیازید	افزایش دوز لازم در استیله کننده‌های سریع
هیدرالاژین		افزایش خطر سندرم شبه لوپوس در استیله کننده‌های آهسته
پروکائین آمید		احتمال افزایش عوارض قلبی در اثر مصرف پروکائین آمید در استیله کننده‌های سریع
پسودوکولین استراز	سوکسینیل کولین	کمبود آنزیم ممکن است به آپنه طولانی بیانجامد.

در این سؤال نیامده است. بررسی دوره‌ای عملکرد کبد در بیماران کم‌سن‌وسال‌تر که با ایزونیازید و ریفامپین به ویژه دوزهای بالا درمان می‌شوند، توصیه می‌شود. پیشگیری با INH برای همه کسانی که در تماس نزدیک با بیمار مبتلا به سل فعال هستند، به ویژه کودکان، توصیه می‌شود. پاسخ گزینه ج است.

۸. اتامبوتول (و نه استرپتومایسین)، آرابینوزیل ترانسفراز را مهار می‌کند و مقاومت به علت تغییرات در ژن *emb* است. عوارض چشمی ناشی از اتامبوتول وابسته به دوز بوده و معمولاً با قطع دارو برگشت‌پذیر خواهند بود؛ تیامین اثر محافظتی ندارد. مقاومت متقاطع بین پیرازینامید و سایر داروهای ضدمایکوباکتریایی اندک است. پیرازینامید سبب هیپراوریسمی می‌شود اما حتی با آن که دارو می‌تواند موجب آرتریت حاد نقرسی در افراد مستعد شود، نباید درمان با این دارو را به تعویق انداخت. پاسخ گزینه ه است.

۹. تجویز هفتگی آزیترومایسین به علت نیمه‌عمر بالای آن (۳-۴ روز)، معادل تجویز روزانه کلاریترومایسین به منظور پیشگیری از عفونت ناشی از مجموعه M. آویوم در بیماران مبتلا به ایدز است. آسداپسون یک شکل از داپسون است که در جذام به کار می‌رود. پاسخ گزینه ب است.

۱۰. سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) با مقاومت به دو دارو یا بیشتر تعریف می‌شود. همه عوامل خطر ذکر شده مرتبط به این حالت می‌باشند. در صورت مقاومت به INH و ریفامپین، رژیم درمانی خط اول هنوز شامل هر دو دارو به علاوه اتامبوتول، پیرازینامید، استرپتومایسین (یا سایر آمینوگلیکوزیدها) و یک فلوروکینولون است. درمان مستمر به کمک سه داروی فعال علیه سوش عفونت‌زا صورت می‌گیرد. مدت درمان مشخص نیست. پاسخ گزینه ه است.

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- پنج مشکل ویژه را در رابطه با درمان عفونتهای مایکوباکتریایی توضیح دهید.
- ویژگیهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک ایزونیازید و ریفامپین را شرح دهید.
- عوارض جانبی اتامبوتول، پیرازینامید و استرپتومايسين را نام ببرید.
- پروتکل‌های استاندارد را برای درمان سل نهفته و سل ریوی و سل مقاوم به چند دارو توضیح دهید.
- داروهایی را که در درمان جذام و پیشگیری و درمان عفونتهای مایکوباکتری‌های آویوم - ایتراسلولار به کار می‌روند، نام ببرید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای خط اول ضد مایکوباکتری

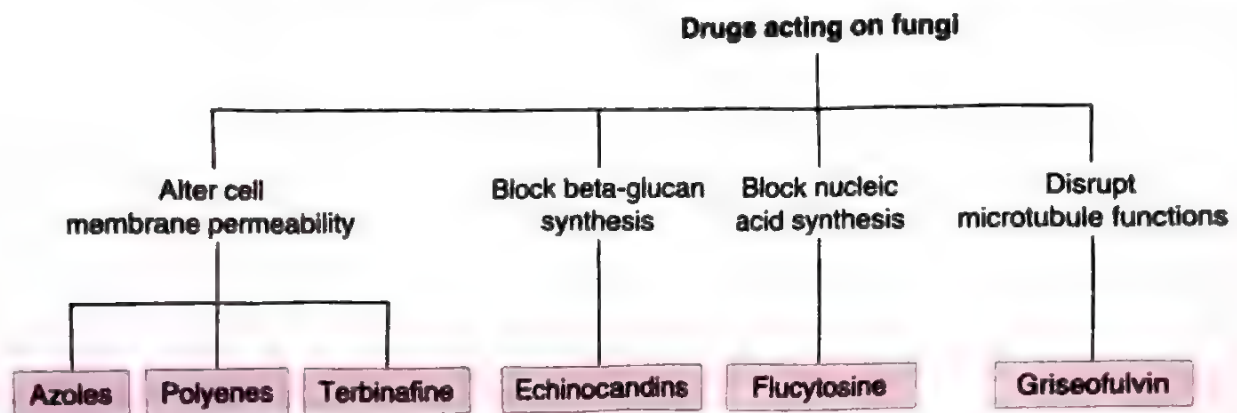
داروها	مکانیسم اثر	فعالیت و موارد کاربرد	فارماکوکینتیک و تداخلات	عوارض
ایزونیازید (INH)	نیازمند فعالسازی زیستی، مهار ساخت میکولیک اسید، مقاومت از طریق بیان ژن‌های <i>KatG</i> و <i>inhA</i>	باکتری کش؛ داروی اولیه برای LTBI و برای استفاده در ترکیبات دارویی	تجویز خوراکی و وریدی پاکسازی کبدی (استیله کننده‌های کند و سریع)؛ مهار متابولیسم کربامازین، فنی توئین و وارفارین	سمیت کبدی، نوروپاتی محیطی (درمان: پیریدوکسین)؛ همولیز در کمبود G6PDH
ریفامپین ^۲	مهار RNA پلی‌مراز وابسته به DNA؛ ظهور سریع مقاومت در استفاده تک‌دارویی	باکتری کش، ریفامپین دارویی انتخابی برای LTBI می‌باشد و یک داروی اصلی در رژیم‌های ترکیبی برای درمان سل فعال است.	تجویز ریفامپین (خوراکی، وریدی)؛ سایرین تجویز خوراکی، چرخه کبدی - روده‌ای؛ افزایش تشکیل CYP450 با مصرف ریفامپین که منجر به کاهش تأثیر بسیاری داروها می‌شود. (ریفابوتین کمتر)	بثورات پوستی، نئفریت، ترومبوسیتوپنی، کلاستاز، ایجاد سندرم شبه آنفلوآنزا با تجویز متناوب
اتامبوتول (ETB)	مهار تشکیل آرابینوگلیکان که جزئی از دیواره سلول مایکوباکتری است؛ ظهور سریع مقاومت در استفاده تک‌دارویی	باکتری‌ستاتیک، جزو رژیم ترکیبی برای درمان سل فعال	تجویز خوراکی، عمدتاً حذف کلیوی بصورت بدون تغییر، کاهش دوز در اختلال عملکرد کلیه	اختلالات چشمی وابسته به دوز، قابل برگشت در صورت قطع مصرف، سردرد، گیجی، هیپراوریسمی و نوریت محیطی
پیرازینامید	نامشخص، اما نیازمند فعالسازی زیستی از طریق آنزیم‌های هیدرولیتیک برای تشکیل اسید پیرازوئیک (فعال)	باکتری‌ستاتیک، جزو بسیاری از رژیم‌های ترکیبی برای سل فعال	تجویز خوراکی، حذف کلیوی و کبدی (کاهش دوز در اختلال عملکرد)	پلی‌آرترازی (شیوع ۴۰٪)، هیپراوریسمی، میالژی، بثورات ماکولوپاپولر، پورفیری، حساسیت به نور، ممنوع در بارداری
استرپتومایسین	به زیر واحد ریبوزومی S12 متصل می‌شود و ساخت پروتئین را مهار می‌کند.	باکتری کش؛ کاربرد در سل وقتی که داروی تزریقی نیاز است یا در درمان سویه‌های مقاوم به دارو	تزریقی، حذف کلیوی	سمیت گوش و کلیه

۱. داروهای جایگزین شامل آمیکاسین، آمینوسالسیلیک اسید، سیروفلوکساسین، سیکلوسرین، اتیونامید و لووفلوکساسین.

۲. ریفامپین همچنین برای حذف استافیلوکوک و پنوموکوک در افراد ناقل به کار می‌رود.

LTBT: عفونت سل مخفی.

درمان عفونت‌های قارچی، بویژه در افراد مبتلا به ضعف ایمنی یا نوتروپنی، دشوار است. اکثر قارچ‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های متعارف مقاوم هستند و فقط چند دارو برای درمان بیماری‌های قارچی سیستمیک در دسترس است. آمفوتریسین B و آزول‌ها (فلوکونازول، ایتراکونازول، کتوکونازول و وریکونازول) و اکی‌نوکاندین‌ها داروهای اصلی در عفونت‌های سیستمیک هستند و به شکل انتخابی بر قارچ‌ها اثر می‌کنند، زیرا با ارگوسترول تداخل کرده یا ساخت آن را مهار می‌کنند. ارگوسترول یک استرول است که صرفاً در دیواره سلولی قارچ‌ها یافت می‌شود.



جذب این دارو از دستگاه گوارش ناچیز است و معمولاً به شکل یک سوسپانسیون کلوییدی غیرلیپیدی، به عنوان یک ترکیب لیپیدی یا در یک ساختار لیپوزومی از راه وریدی تجویز می‌شود. این دارو به طور گسترده در تمام بافت‌ها (به جز CNS) توزیع می‌شود. دفع دارو عمدتاً از طریق متابولیسم آهسته کبدی است و نیمه‌عمر آن در حدود ۲ هفته می‌باشد. مقدار اندکی از دارو از راه ادرار دفع می‌شود و تعدیل دوز فقط در اختلال کلیوی شدید لازم است. آمفوتریسین B را نمی‌توان به کمک دیالیز خارج کرد.

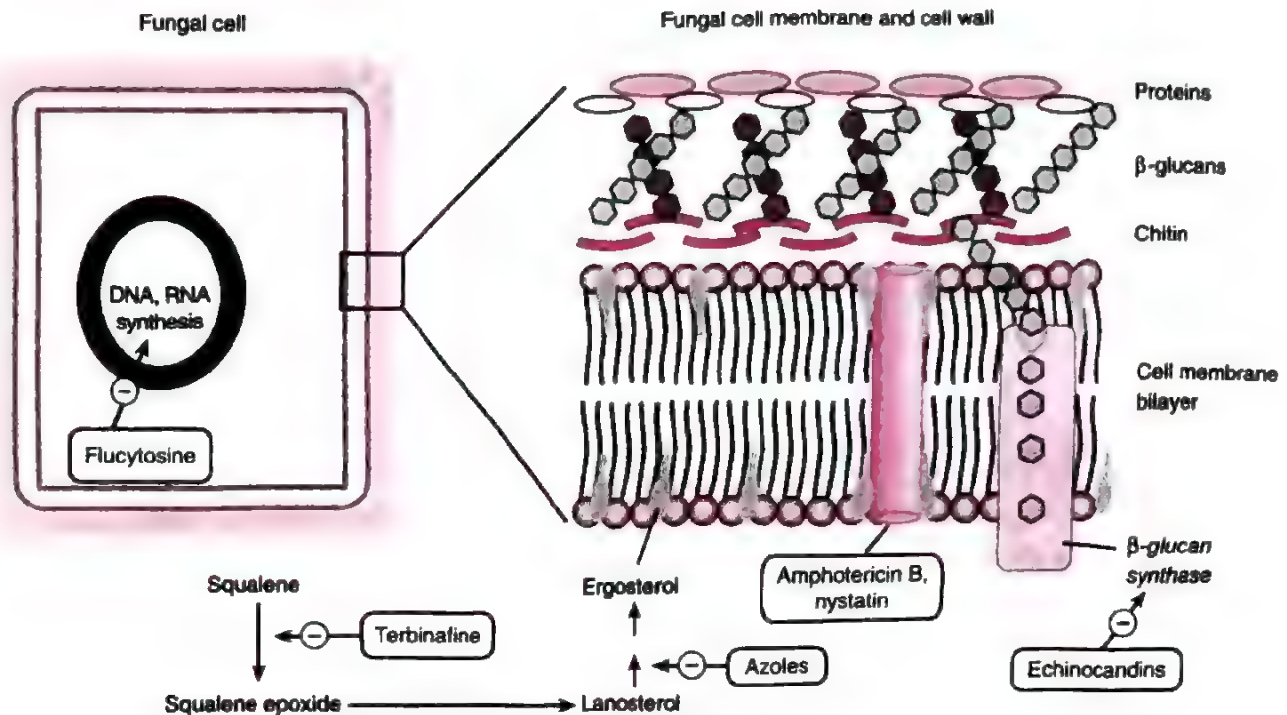
داروهای مورد استفاده در عفونت‌های قارچی سیستمیک

الف) آمفوتریسین B

آمفوتریسین B هنوز به عنوان یک داروی مهم برای درمان عفونت‌های سیستمیک قارچی مطرح است. اما با این وجود تعدادی از آزول‌ها و اکی‌نوکاندین‌ها در برخی عفونت‌های قارچی سیستمیک با عوارض جانبی کمتر، به همان اندازه مؤثر هستند.

۲. مکانیسم اثر – تأثیر قارچ‌کش آمفوتریسین B، ناشی از اثر آن بر ویژگی‌های نفوذپذیری و انتقال در غشاهای قارچی

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک – آمفوتریسین B، یک آنتی‌بیوتیک پلی‌ان است که ساختمان مشابه نیستاتین دارد.



شکل ۱-۴۸. محل‌های اثر برخی داروهای ضد قارچ. بجز فلوسیتوزین (و احتمالاً گریزوفولوین) همه داروی ضد قارچ موجود روی دیواره سلولی یا غشای سلولی قارچ تأثیر می‌گذارند.

توصیه شده است.

۴. سمیت

الف) مرتبط با انفوزیون — عوارض جانبی مرتبط با انفوزیون عبارتند از: تب، لرز، اسپاسم عضلانی، استفراغ و یک وضعیت افت فشارخون شبیه به شوک. این عوارض را می‌توان با کاهش سرعت انفوزیون و تجویز آنتی‌هیستامین، تب‌بر، میریدین یا گلوکوکورتیکوئید تقلیل داد.

ب) محدودکننده دوز — آمفوتریسین B، سرعت پالایش گلومرولی را کاهش می‌دهد و با ایجاد اسیدوز توبولی کلیوی، دفع منیزیم و پتاسیم را تشدید می‌کند. کم‌خونی ممکن است ناشی از کاهش تولید اریتروپوئیتین کلیوی باشد. هرچند انفوزیون هم‌زمان سالین می‌تواند آسیب کلیوی را کاهش دهد، سمیت کلیوی این دارو، محدودکننده دوز است. در برخی عفونت‌ها، با تجویز آمفوتریسین B به همراه فلوسیتوزین، کاهش دوز (همراه با کاهش سمیت) میسر است. نوع لیپوزومی آمفوتریسین B، عوارض کلیوی کمتری دارد، زیرا کمتر به سلول‌های کلیوی متصل می‌شود.

است. پلی‌ان‌ها هم آب‌دوست و هم چربی‌دوست هستند؛ لذا به آنها آمفی‌پاتیک می‌گویند. این مولکول‌ها با اتصال به ارگوسترول (یک استرول اختصاصی غشای سلولی قارچ)، منافذ مصنوعی در آن ایجاد می‌کنند (شکل ۱-۴۸). مقاومت به واسطه کاهش مقدار یا تغییر ساختمانی در ارگوسترول غشاء روی می‌دهد.

۳. کاربردهای بالینی — آمفوتریسین B، یکی از مهم‌ترین داروها برای درمان مایکوزهای سیستمیک است و در اغلب موارد، برای دارودرمانی اولیه، قبل از تجویز یک آزول، به کار می‌رود. آمفوتریسین B وسیع‌ترین طیف ضد قارچ را دارد و داروی انتخابی برای اکثر عفونت‌های سیستمیک ناشی از آسپرژیلوس، بلاستومیسس، کاندیدا آلبیکنس، کریپتوکوک، هیستوپلاسما و موکرو است. این دارو معمولاً از راه انفوزیون داخل وریدی آهسته تجویز می‌شود، ولی در مننژیت قارچی، از راه داخل نخاعی به کار می‌رود (هرچند یک روش خطرناک است). تجویز موضعی این دارو (با سمیت اندک) در درمان زخم‌های قرنیه و کراتیت قارچی

فلوکونازول، ایتراکونازول^۱ پوساکونازول و ووریکونازول^۲. فراهمی زیستی خوراکی متغیر است (سطح طبیعی اسید معده برای جذب آنها لازم است). جذب خوراکی فلوکونازول، پوساکونازول و ووریکونازول نسبت به سایر آزول‌ها، قابل اعتمادتر است. تری‌آزول‌ها در دو فرم خوراکی و تزریقی داخل وریدی موجود هستند. این داروها در اکثر بافت‌ها توزیع می‌شوند، لیکن به استثنای فلوکونازول، غلظت این داروها در CNS پایین است. متابولیسم کبدی مسؤول حذف کتوکونازول، ایتراکونازول و وریکونازول است. داروهای القاکننده آنزیم‌های کبدی (از جمله ریفامپین)، فراهمی زیستی ایتراکونازول را کاهش می‌دهند. فلوکونازول از راه کلیه (عمدتاً بدون تغییر) دفع می‌شود.

۲. مکانیسم اثر – آزول‌ها با مهار ساخت ارگوسترول، نفوذپذیری غشاء سلولی قارچ را مختل می‌کنند. این داروها بر مرحله 14 - دمتیلاسیون لانوسترول اثر می‌کنند که توسط یک ایزوزیم قارچی سیتوکروم P450 کاتالیز می‌شود. با گسترش استفاده از آزول‌های ضدقارچ، بویژه برای پیشگیری درازمدت در افراد مبتلا به ضعف ایمنی و نوتروپنی، مقاومت گزارش شده که احتمالاً در اثر تغییر در حساسیت آنزیم‌های هدف است.

۳. کاربردهای بالینی

الف) کتوکونازول – چون طیف ضدقارچ کتوکونازول باریک است و سبب ایجاد عوارض جانبی بیشتر نسبت به سایر آزول‌ها می‌شود، کتوکونازول در حال حاضر به ندرت برای مایکوزهای سیستمیک به کار می‌رود. این دارو فرم تزریقی ندارد. اما با این وجود برای درمان کاندیدیاز مخاطی جلدی و همچنین درماتوفیت‌ها مؤثر است.

ب) فلوکونازول – این یک داروی انتخابی در کاندیدیاز مری و حلق دهانی و برای اکثر عفونت‌های ناشی از کوکسیدیوئیدس است. تک‌دوز خوراکی معمولاً کاندیدیاز واژینال را درمان می‌کند. امروزه فلوکونازول داروی انتخابی برای پیشگیری اولیه و ثانویه علیه منتزیت کریپتوکوکی و یک داروی انتخابی جایگزین (به همراه آمفوتریسین B)

پ) عوارض عصبی – تجویز داخل نخاعی دارو ممکن است تشنج و آسیب عصبی ایجاد نماید.

ب) فلوسیتوزین (۵-فلوروسیتوزین، 5-FC)

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک – فلوسیتوزین یک آنتی‌متابولیت پیریمیدینی است که ساختمان مشابه ۵-فلورواوراسیل (یک داروی ضدسرطان) دارد. این دارو از راه خوراکی به کار می‌رود و در اکثر بافت‌ها (از جمله CNS) توزیع می‌شود. فلوسیتوزین بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود و کاهش دوز در افراد مبتلا به اختلال کلیوی لازم است.

۲. مکانیسم اثر – فلوسیتوزین توسط یک پرمناز غشایی در سلول‌های قارچ تجمع می‌یابد و تحت‌تأثیر سیتوزین دآمیناز به 5-FU تبدیل می‌شود که تیمیدیلات سنتاز را مهار می‌کند (شکل ۱-۴۸). سمیت انتخابی رخ می‌دهد، زیرا مقدار کمی پرمناز و دآمیناز در سلول‌های پستانداران وجود دارد. مقاومت به سرعت روی می‌دهد که حاصل کاهش فعالیت پرمنازها یا دآمینازهای قارچی است. وقتی فلوسیتوزین به همراه آمفوتریسین B یا تری‌آزول‌هایی مانند ایتراکونازول تجویز می‌شود، احتمال مقاومت کاهش می‌یابد و اثر هم‌افزا علیه قارچ ممکن است حاصل شود.

۳. کاربردهای بالینی – طیف ضدقارچ فلوسیتوزین باریک است؛ کاربرد بالینی آن (در ترکیب با آمفوتریسین یا یک تری‌آزول) به عفونت‌های ناشی از کریپتوکوک نئوفورمانس و احتمالاً عفونت‌های کاندیدیایی سیستمیک و کروموبلاستومیکوزیس ناشی از کپک‌ها محدود می‌شود.

۴. عوارض – سطح پلاسمایی بالای فلوسیتوزین می‌تواند عوارض برگشت‌پذیری نظیر سرکوب مغز استخوان، ریزش مو و اختلال عملکرد کبد ایجاد نماید.

پ) داروهای ضد قارچ آزول

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک – آزول‌هایی که برای درمان مایکوزهای سیستمیک به کار می‌روند، عبارتند از: کتوکونازول، که یک ایمیدازول است، و تری‌آزول‌های

برای درمان بیماری فعال ناشی از کریپتوکوک نفوفورمانس است. همچنین تأثیر آن در کاندیدی، معادل آمفوتریسین B است.

پ) ایتراکونازول — امروزه این آزول، داروی انتخابی برای عفونت‌های سیستمیک ناشی از بلاستومایسس و اسپروتریکس و برای کروموبلاستومایکوز زیرجلدی است. ایتراکونازول یک داروی جایگزین برای درمان عفونت‌های ناشی از آسپرژیلوس، کوکسیدیوئیدس، کریپتوکوک و هیستوپلازما است. در کاندیدیاز مری، ایتراکونازول علیه برخی از سویه‌های مقاوم به فلوکونازول فعال است. همچنین ایتراکونازول در درماتوفیتوزها (به ویژه اونیکومایکوز) مؤثر است.

ت) ووریکونازول — این دارو، طیف ضدقارچ وسیع‌تر از ایتراکونازول دارد. ووریکونازول داروی انتخابی برای درمان آسپرژیلوز مهاجم است؛ براساس برخی مطالعات، کارایی آن بیش از آمفوتریسین B می‌باشد. ووریکونازول داروی جایگزین در درمان کاندیدی با اثر روی ارگانیسم‌های مقاوم به فلوکونازول است و در افراد مبتلا به ایدز، برای درمان ازوفازیت و استوماتیت کاندیدی به کار رفته است.

ه) پساگونازول^۱ — تری‌آزولی با بیشترین طیف اثر است که بر اغلب گونه‌های کاندیدا و آسپرژیلوس مؤثر است. تنها آزولی است که بر علیه ریزوپوس (*Rhizopus*) یکی از عوامل موکورمایکوزیس فعالیت دارد و برای پیشگیری از عفونت‌های قارچی در طی شیمی‌درمانی سرطان و در درمان آسپرژیلوس مهاجم به کار می‌رود.

۴. عوارض — عوارض جانبی آزول‌ها عبارتند از: استفراغ، اسهال، بثورات پوستی و گاه سمیت کبدی (به‌ویژه در افراد مبتلا به بیماری کبدی زمینه‌ای). کتوکونازول، ایزوژیم‌های سیتوکروم P450 کبدی را مهار می‌کند و می‌تواند سطح پلاسمایی سایر داروها، از جمله وارفارین، سیکلوسپورین، داروهای خوراکی کاهنده قندخون، و فنی‌توئین را کاهش دهد. مهار ایزوژیم‌های سیتوکروم P450 توسط کتوکونازول، ساخت استروئیدهای آدرنال و گونادی را مختل می‌کند و ممکن است به بزرگی پستان، قاعدگی نامنظم و نازایی منجر شود. تأثیر آزول‌های دیگر بر سیتوکروم P450 قارچی، انتخابی‌تر است. هرچند احتمال ایجاد اختلالات درون‌ریز با

مصرف این داروها کمتر از کتوکونازول است، اما تأثیر مهاری آنها بر آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو می‌تواند تداخلات دارویی ایجاد کند. ووریکونازول در بیش از ۳۰٪ بیماران به دلایل ناشناخته، اختلال دید گذرا (شامل تاری دید) ایجاد می‌کند. براساس مطالعات بر روی حیوانات، این دارو برای مصرف در دوران بارداری، در گروه D جای می‌گیرد. اختلال دید در پساگونازول دیده نشده است، اما دارو یک مهار کننده CYP3A4 است که سطح پلاسمایی سیکلوسپورین و تاکرولیموس را افزایش می‌دهد.

حفظ مهارت: مهارکننده‌های سیتوکروم P450 (فصل‌های ۴ و ۶۱ را ببینید)

کتوکونازول به دلیل مهار سیتوکروم P450، تداخلات دارویی متعددی ایجاد می‌کند.

۱. متابولیسم چه داروهایی به‌عمره آنزیم‌هایی است که توسط کتوکونازول مهار می‌شوند؟

۲. چه داروهایی می‌توانند سیتوکروم P450 کبدی را مهار کنند؟

به پاسخ در انتهای فصل مراجعه کنید.

ت) اکینوکاندین‌ها^۲

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک — کاسپوفونگین^۳ متعلق به گروه جدیدی از داروهای ضدقارچ موسوم به اکینوکاندین است. سایر اکینوکاندین‌ها عبارتند از: آنیدولافونگین^۴ و میکافونگین^۵. تزریق وریدی این داروها با انتشار گسترده آنها به بافتها همراه است و دفع آنها عمدتاً کبدی است. کاسپوفونگین نیمه‌عمر ۹-۱۲ ساعت دارد. نیمه‌عمر میکافونگین اندکی بیشتر است و در آنیدولافونگین به ۲۴-۴۸ ساعت می‌رسد.

۲. مکانیسم اثر — این دارو یک اثر ضدقارچ منحصر به فرد دارد، زیرا ساخت بتا (۱-۳) گلوکان را مهار می‌کند که جزء

1- Posaconazol
3- caspofungin
5- micafungin

2- echinocandins
4- anidulafungin

ضروری در دیواره سلولی قارچ است.

می‌شود و مقاومت به واسطه کاهش این انتقال روی می‌دهد. گریزئوفولین موجب توقف رشد قارچ می‌شود.

۳. کاربردهای بالینی — کاسپوفونگین در عفونتهای منتشر و جلدی مخاطی کاندیدا که به آمفوتریسین B پاسخ نداده‌اند و در درمان موکورمایکوزیس به کار می‌رود، آنیدولافونگین در کاندیدیاز مری و کاندیدیاز مهاجم به کار می‌رود. میکافونگین در کاندیدیاز جلدی مخاطی و پیشگیری از عفونت کاندیدا در بیمارانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته‌اند، به کار می‌رود.

۳. کاربردهای بالینی و عوارض — شکل موضعی گریزئوفولین مؤثر نیست. شکل خوراکی دارو برای درماتوفیتوزهای پوست و مو به کار می‌رود. اما امروزه تاحد زیادی جای خود را به تربینافین و آزول‌ها داده است. عوارض جانبی این دارو عبارتند از: سردرد، گیجی، تحریک گوارشی، حساسیت به نور و تغییر در عملکرد کبد. گریزئوفولین نباید به بیماران مبتلا به پورفیری تجویز شود. گریزئوفولین فراهمی‌زیستی وارفارین را کم کرده و اثر ضدانعقادی آن را کاهش می‌دهد، همچنین در صورت مصرف اتانول ممکن است واکنشهای شبیه دی‌سولفیرام ایجاد کند.

۴. عوارض — اثرات وابسته به تزریق کاسپوفونگین شامل سردرد، ناراحتی گوارشی، تب، بثورات پوستی و گرگرفتگی (آزاد شدن هیستامین) است. میکافونگین نیز سبب آزادسازی هیستامین می‌شود و سطوح خونی سیکلوسپورین و سیرولیموس (داروهای سرکوب‌کننده ایمنی) را افزایش می‌دهد. استفاده همزمان از اکینوکاندین‌ها به همراه سیکلوسپورین سبب افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی می‌شود.

(ب) تربینافین^۳

۱. مکانیسم اثر — تربینافین، اسکوالن اپوکسیداز (یک آنزیم قارچ) را مهار می‌کند (شکل ۱-۴۸). در پی مصرف آن، اسکوالن در داخل قارچ به حد سمی می‌رسد و ساخت ارگوسترول را مختل می‌کند. تربینافین قارچ‌کش است.

داروهای سیستمیک برای درمان عفونت‌های قارچی سطحی

۲. کاربردهای بالینی و عوارض — تربینافین به دو شکل خوراکی و موضعی موجود است. تربینافین (همانند گریزئوفولین) در کراتین تجمع می‌یابد، ولی تأثیر آن در اونیکومایکوز بسیار بیشتر از گریزئوفولین است. عوارض جانبی آن عبارتند از: ناراحتی گوارشی، بثورات پوستی، سردرد و اختلالات چشایی. تربینافین سیتوکروم P450 را مهار نمی‌کند.

داروهای خوراکی مورد استفاده برای درمان درماتوفیت‌ها شامل گریزئوفولین، تربینافین و چند آزول ضد قارچ هستند.

(الف) گریزئوفولین^۱

۱. فارماکوکینتیک — جذب خوراکی گریزئوفولین، به وضعیت فیزیکی دارو بستگی دارد (فرمولاسیون بسیار ریز^۲ بهتر جذب می‌شود) و مصرف آن همراه با غذاهای چرب، به جذب کمک می‌کند. این دارو به لایه شاخی پوست می‌رسد و در آنجا به کراتین متصل می‌شود. دارو از راه صفرا دفع می‌شود.

(پ) آزول‌ها

این داروها (به جز ووریکونازول و پساکونازول) از راه خوراکی برای درمان درماتوفیتوزها به کار می‌روند. در اونیکومایکوزها تجویز دوره‌ای (پالس) یا متناوب ایتراکونازول به همان اندازه تجویز پیوسته مؤثر است، زیرا این دارو تا چندین ماه در ناخن باقی می‌ماند. به طور معمول، بعد از یک هفته تجویز دارو، سه هفته دارو تجویز نمی‌شود. مزایای این شیوه درمان

۲. مکانیسم اثر — گریزئوفولین عملکرد میکروتوبول را در درماتوفیت‌ها مختل کرده (شکل ۱-۴۸) و همچنین ساخت و پلیمریزه شدن اسیدهای نوکلئیک را مهار می‌کند. دارو با یک مکانیسم وابسته به انرژی جذب درماتوفیت‌های حساس

1- griseofulvin

2- ultra-micro size

3- terbinafine

عبارتند از: عوارض جانبی و هزینه بسیار کمتر. اشکال موضعی آزول‌های مختلف نیز برای درمان درماتوفیت‌ها به کار می‌رود.

داروهای موضعی برای درمان عفونت‌های قارچی سطحی

چند داروی ضدقارچ برای درمان موضعی عفونت‌های سطحی ناشی از کاندیدا آلبیکانس و درماتوفیت‌ها در دسترس است. **نیستاتین** یک آنتی‌بیوتیک پلی‌ان است (به علت سمیت، استفاده سیستمیک ندارد) که با اتصال به ارگوسترول، غشاهای قارچ را تخریب می‌کند. نیستاتین خوراکی اغلب برای درمان قارچ‌های گوارشی در افراد مبتلا به ضعف ایمنی جهت سرکوب عفونت موضعی کاندیدا تجویز می‌شود. سایر داروهای ضدقارچ موضعی که مصرف گسترده‌ای دارند عبارتند از: ترکیبات آزول (**میکونازول**، **کلوتریمازول** و چندین ترکیب دیگر).

سوالات

۱. واکنش‌های شیمیایی بین این دارو و اجزاء غشاء سلولی می‌تواند منافذی را ایجاد کند که با گروه‌های آب‌دوست موجود در دارو مغروش شده‌اند. این دارو کدام است؟
(الف) کاسپوفونگین
(ب) فلوسیتوزین
(ج) گریزنوفولون
(د) نیستاتین
(ه) تربینافین
۲. کدام یک از جملات زیر در رابطه با فلوکونازول صحیح است؟
(الف) از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند.
(ب) درمان انتخابی اسپرژیلوز است.
(ج) یک القاکننده قوی آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو است.
(د) کمترین تأثیر را در میان آزول‌ها بر متابولیسم کبدی داروها دارد.
(ه) فراهمی‌زیستی خوراکی آن کمتر از کتوکونازول است.

۳-۵: شیمی‌درمانی در یک زن ۳۷ ساله مبتلا به لوسمی، با داروهای ضدنئوپلاسم داخل وریدی انجام شده است. در حین درمان، یک عفونت سیستمیک در اثر یک پاتوژن فرصت‌طلب روی داد. اریتم یا ادم در محل ورود کاتتر وجود نداشت. ترشح واژینال سفید مشاهده شد. پس از نمونه‌برداری برای کشت، درمان تجربی با جنتامایسین، نفسیلین و تیکارسلین داخل وریدی آغاز شد. این درمان به مدت ۷۲ ساعت ادامه یافت، اما وضعیت بالینی بیمار بهبود نیافت. بیمار به گلودرد دچار شد و پلاک‌های سفید در حلق بیمار ایجاد گردید. در روز چهارم، هیچ باکتری در محیط کشت، رشد نکرد، لیکن در کشت خون و ادرار، کاندیدا آلیکنس گزارش شد.

۳. در این مرحله، بهترین اقدام کدام است؟
(الف) ادامه درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و شروع گریزنوفولون
(ب) ادامه درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و شروع آمفوتریسین B
(ج) توقف درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و آغاز تجویز ایتراکونازول
(د) توقف درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و آغاز تجویز آمفوتریسین B
(ه) توقف درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و آغاز تجویز تربینافین
۴. قبل از تجویز آمفوتریسین B، تجویز کدام دارو مناسب است؟
(الف) دیفن‌هیدرامین
(ب) ایوپروفن
(ج) پردنیزون
(د) هر یک یا تمام داروهای فوق
(ه) هیچ‌کدام
۵. کاندیدا علت اصلی عفونت‌های خونی اکتسابی از بیمارستان است. برای پیشگیری از عفونت کاندیدایی فرصت‌طلب در این بیمار، کدام دارو تجویز می‌شود؟
(الف) کاسپوفونگین
(ب) فلوسیتوزین
(ج) نیستاتین
(د) وریکونازول
(ه) هیچ‌کدام

۱۰. کدام جمله در رابطه با فرمولاسیون‌های لیپوزومی آمفوتریسین B صحیح است؟
 الف) تمایل آمفوتریسین B به این لیپیدها بیشتر از ارگوسترول است.
 ب) این نوع کم‌هزینه‌تر از نوع قدیمی آمفوتریسین B است.
 ج) این نوع در عفونت‌های قارچی مؤثرتر است، زیرا برداشت بافتی آمفوتریسین B را افزایش می‌دهد.
 د) این نوع سمیت کلیوی کمتری دارد.
 ه) این نوع طیف ضدقارچ وسیع‌تری نسبت به فرمولاسیون‌های قدیمی‌تر آمفوتریسین B دارد.

پاسخ‌ها

۱. داروهای ضدقارچ پلی‌ان، آمفوتریسین B و نیستاتین، مولکول‌های آمفی‌پاتیک هستند که می‌توانند در واکنش با ارگوسترول در غشاهای سلول قارچ، منافذ مصنوعی ایجاد کنند. در چنین منافذی، گروه‌های لیوفیل دارو در سطح خارجی و گروه‌های هیدروفیل در سطح داخلی قرار می‌گیرند. اثر قارچ‌کش پلی‌ان‌ها، حاصل این واکنش است که به نشت محتویات داخل سلولی می‌انجامد. پاسخ گزینه "د" است.
۲. آزل‌هایی که فعالیت ضد اسپریتوس دارند، ایتراکونازول و ووریکونازول هستند. جذب خوراکی فلوکونازول از سایر آزل‌ها بهتر است و فقط این آزل می‌تواند از سد خونی - مغزی به آسانی عبور کند. اگرچه فلوکونازول ممکن است متابولیسم برخی داروها را مهار کند، کمترین تأثیر را در میان سایر آزل‌ها بر آنزیم‌های میکروزومی کبدی متابولیزه کننده دارو دارد. پاسخ گزینه "د" است.
۳. تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها را باید فوری متوقف کرد، زیرا وضعیت بالینی بیمار بعد از سه روز بهبود نیافته، در محیط کشت باکتری‌ها رشد نکرده، تابلوی بالینی به نفع یک عفونت قارچی است، و کشت خون عفونت قارچی را تأیید کرده است. پاسخ گزینه "د" است.
۴. عوارض جانبی مرتبط با انفوزیون آمفوتریسین B عبارتند از: لرز، تب، اسپاسم عضلانی، تهوع، سردرد و افت فشارخون. داروهای تب‌بر، آنتی‌هیستامین‌ها و گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند مؤثر باشند. گاه از تجویز

۷-۶: یک مرد ۲۸ ساله در شرق آمریکا، برای یک مأموریت چند ماهه به کالیفرنیا آمده است. پس از بازگشت، بیمار با علائم شبه آنفلوآنزا همراه با تب و سرفه به پزشک مراجعه می‌کند. هم‌چنین ندول‌های قرمز و حساس در لمس بر روی ساق‌های بیمار مشاهده می‌شود. پزشک احتمال ابتلا به عفونت کوکسیدیوئیدومایکوز را در حین اقامت در کالیفرنیا مطرح می‌کند.

ع. تجویز فوری کدام دارو لازم است؟

- الف) آمفوتریسین B
 ب) کاسپوفونگین
 ج) کتوکونازول
 د) تربینافین
 ه) هیچ کدام
۷. اگر این بیمار به ضایعات ریوی یا بیماری منتشر ناشی از کوکسیدیوئیدس ایمیتیس دچار شود، داروی انتخابی کدام است؟
 الف) آمفوتریسین B
 ب) فلوستیزون
 ج) ایتراکونازول
 د) میکوفونگین
 ه) تربینافین
۸. تجویز خوراکی کدام داروی زیر، کمترین اثر را در درمان کاندیدیاز مری دارد؟
 الف) کلوتریمازول
 ب) گریزئوفلووین
 ج) کتوکونازول
 د) ایتراکونازول
 ه) نیستاتین
۹. تجویز هم‌زمان آنتی‌هیستامین‌های آستemizol یا ترفنادین با کدام داروی زیر می‌تواند عوارض شدید قلبی را ایجاد کند؟
 الف) آمفوتریسین B
 ب) گریزئوفلووین
 ج) کتوکونازول
 د) تربینافین
 ه) ووریکونازول

"ب" است.

۹. کتوکونازول اولین آزول خوراکی بود که برای مصارف کلینیکی معرفی شد، اما تمایل بیشتری برای مهار آنزیم‌های سیتوکروم P450 انسانی نسبت به سایر آزول‌ها دارد و در ایالات متحده گسترده‌تری مصرف ندارد. هرگاه کتوکونازول به همراه آستیمیزول یا ترفنادین مصرف شود، عوارض قلبی روی می‌دهد که به دلیل توانایی کتوکونازول در مهار متابولیسم دارو توسط سیتوکروم P450 کبدی است. پاسخ گزینه "ج" است.

۱۰. فرمولاسیون‌های لیپوزومی آمفوتریسین B، تجمع دارو در بافت‌ها (از جمله کلیه) را کاهش می‌دهد؛ در نتیجه، سمیت کلیوی کاهش می‌یابد. در برخی از این فرمولاسیون‌ها، عوارض وابسته به انفوزیون نیز کاهش می‌یابد. طیف ضدقارچ دارو تفاوتی نمی‌کند. هزینه آن نسبت به فرمولاسیون قدیمی، ۱۰ تا ۴۰ برابر است. پاسخ گزینه "د" است.

پاسخ حفظ مهارت: مهارکننده‌های سیتوکروم P450

(فصل‌های ۴ و ۶۱ را ببینید)

۱. داروهای پرمصرفی که متابولیسم آنها برعهده سیتوکروم P450 کبدی است و توسط کتوکونازول یا سایر آزول‌ها مهار می‌گردند عبارتند از: کلردیازپوکساید، سیسپارید، سیکلوسپورین، دیدانوزین، فلوکستین، لورازپام، لووآستاتین، متادون، نیفیدین، فنی‌توئین، تاکرولیموس، کپتیرین، توفیلین، وراپامیل، وارفارین و زولپیدم.
۲. سایر داروهایی که سیتوکروم P450 کبدی را مهار می‌کنند عبارتند از: کلرامفنیکل، سایمتیدین، کلاریترومایسین، دی‌سولفیرام، اریترومایسین، اتانول، آب گریپ‌فروت (عروای فورانوکومارین‌ها)، اتینیل استرادیول، فلوکونازول، ایزونیازید، ایتراکونازول، مهارکننده‌های MAO، فنیل بوتازون و سکوباریتال.

۱mg آمفوتریسین B به عنوان یک تست برای پیش‌بینی عوارض شدید مرتبط با انفوزیون استفاده می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۵. در افراد مبتلا به ضعف ایمنی، هیچ دارویی برای پیشگیری از عفونت‌های کاندیدیایی فرصت‌طلب در دسترس نیست. پیشگیری از سایر عفونت‌های قارچی در برخی موارد مؤثر است (از جمله تجویز فلوکونازول برای پیشگیری از مننژیت کریپتوکوکی در بیماران مبتلا به ایدز). با این حال، تجویز آزول‌ها برای پیشگیری ممکن است در بروز مقاومت قارچ مؤثر باشد. پاسخ گزینه "ه" است.

۶. توجه به سابقه مسافرت در تشخیص بیماری قارچی اهمیت دارد. عفونت قارچی ریه، احتمالاً ناشی از *C. immitis* است که بومی مناطق خشک غرب آمریکا می‌باشد. علائم ریوی کوکسیدیوئیدومایکوز معمولاً خودمحدود هستند و دارودرمانی در اغلب موارد لازم نیست. وجود ندول‌های قرمز و حساس در لمس در سطوح اکستانسور، پیش‌آگهی خوب بیماری را نشان می‌دهد. اریتما ندوزوم یک بیش حساسیتی تأخیری به آنتی‌ژن‌های قارچ است. هیچ ارگانیسمی در این ضایعات وجود ندارد و این یافته، علامتی برای بیماری منتشر نیست. پاسخ گزینه "ه" است.

۷. در نوع پیشرونده یا منتشر کوکسیدیوئیدومایکوز، تجویز داروی ضدقارچ سیستمیک لازم است. در گذشته از آمفوتریسین B استفاده می‌شد، لیکن امروزه فلوکونازول یا ایتراکونازول داروهای ارجح هستند. توجه کنید که خطر بیماری منتشر در سیاه‌پوستان (۱۰٪) و در زنان باردار در سه‌ماهه سوم بیشتر است. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. گریزئوفلووین در درمان عفونت‌های سطحی یا سیستمیک ناشی از کاندیدا آلبیکانس مؤثر نیست. در اغلب موارد از کلوتریمازول و نیستاتین استفاده می‌شود. اکثر آزول‌ها در کاندیدیاز مری مؤثر هستند. پاسخ گزینه

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مکانیسم اثر داروهای ضدقارچ آزول و پلی‌ان و اکینوکاندین را شرح دهید.
- کاربردهای بالینی و فارماکوکینتیک آمفوتریسین B، فلوسیتوزین، آزول‌ها، کاسپوفونگین، گریزئوفلووین، و تربینافین را توضیح دهید.
- فارماکوکینتیک و عوارض آمفوتریسین B را شرح دهید.
- فارماکوکینتیک، عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی داروهای ضدقارچ آزول را بیان کنید.
- مهم‌ترین داروهای ضدقارچ موضعی را نام ببرید.

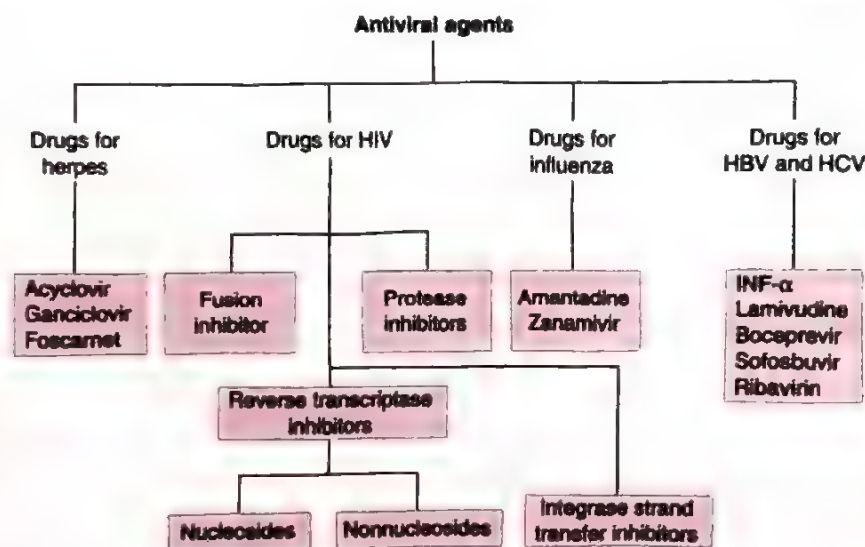
جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد قارچ

دارو / گروه دارو	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک و عوارض
آمفوتریسین B	به ارگوسترول در دیواره سلولی قارچ متصل می‌شود، تشکیل حفره نشت کننده	کاندیدی و عفونت‌های ناشی از اسپرژیلوس، بلاستومایسس، کریپتوکوکوس، هیستوپلاسما، موکور، غیره	سمیت کلیوی محدودکننده دوز است، واکنش‌های ناشی از انفوزیون (لرز، تب، گرفتگی عضلانی، افت فشار خون)
آزول‌ها	آنزیم‌های وابسته به P450 قارچی را جهت انسداد ساخت ارگوسترول مهار می‌کند؛ مقاومت می‌تواند در استفاده طولانی مدت ایجاد شود.	آسپرژیلوس (ووریکونازول)، بلاستومایکوز (ایتراکونازول و فلوکونازول) موکور مایکوزیس (پساکونازول)، داروی جایگزین در کاندیدی و عفونت‌های ناشی از آسپرژیلوس، بلاستومایسس، کریپتوکوکوس و هیستوپلاسما	اشکال مختلف موضعی و خوراکی برای درمان توفیت‌ها؛ اشکال خوراکی و تزریقی برای میکوزها (فلوکونازول، ایتراکونازول، پساکونازول، و وریکونازول) اغلب آزول‌ها تحت متابولیسم کبدی قرار می‌گیرند، فلوکونازول در ادرار بدون تغییر حذف می‌شود.
اکینوکاندین‌ها	ساخت بتاگلوکان و دیواره سلولی قارچ را مهار می‌کند.	درمان کاندیدی، کاسپوفونگین به عنوان نجات بخش در درمان آسپرژیلوس نیز به کار می‌رود.	شکل وریدی؛ میکافونگین سطوح نیفیدین و سیسیکلوسپورین را افزایش می‌دهد.
فلوسیتوزین	DNA و RNA پلی‌مراز را مهار می‌کند.	هم‌افزایی با آمفوتریسین B در کاندیدی و عفونت‌های کریپتوکوکی	تجویز خوراکی، ورود به مایع مغزی نخاعی، حذف کلیوی
تریناфین	مهار اپوکسیداسیون اسکوالن	عفونت‌های جلدی مخاطی قارچی، تجمع در کراتین	تجویز خوراکی، عملکرد طولانی مدت (هفته‌ها)
			ناراحتی گوارشی، سردرد

پیشگیری و دارودرمانی ضد ویروسی

تکثیر ویروس‌ها - به عنوان انگلهای داخل سلولی اجباری - به فرآیندهای صنایع سلول میزبان بستگی دارد. داروهای ضد ویروس می‌توانند بر مراحل مختلف تکثیر ویروس اثر گذارند، از جمله جذب و نفوذ ویروس، ساخت اسید نوکلئیک، ساخت و فرآوری پروتئین، و مرحله نهایی بسته‌بندی و آزادسازی ویریون (شکل ۱-۴۹). اکثر داروهایی که بر ویروس هرپس HSV مؤثر هستند و بسیاری از داروهای مؤثر بر HIV، آنتی‌متابولیت هستند و ساختمان مشابه ترکیبات طبیعی دارند. یکی از دلایل سمیت انتخابی داروهای ضد ویروس این است که آنزیمهای ویروسی بیش از آنزیمهای سلول میزبان به اثر مهار می‌شوند.

یکی از مهمترین رویکردها در دارودرمانی ضد ویروس (به ویژه علیه عفونت HIV)، استفاده از دارودرمانی ترکیبی است. با استفاده از این روش، علاوه بر افزایش کارایی علیه عفونتهای ویروسی، ظهور مقاومت به تعویق می‌افتد یا از آن پیشگیری می‌شود.

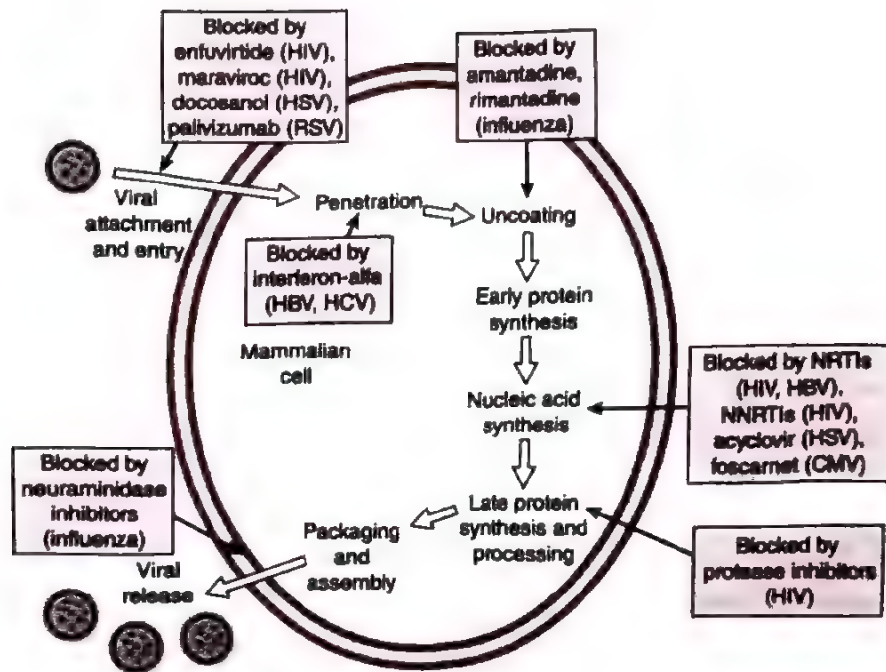


داروهای ضد هرپس (تبخال)

الف) آسیکلوویر^۱ (آسیکلوگوانوزین)
۱. مکانیسم‌های اثر - آسیکلوویر یک آنالوگ گوانوزین است که علیه ویروس تبخال (HSV-1 و HSV-2) و ویروس واریسلا زوستر (VZV) مؤثر می‌باشد. این دارو با

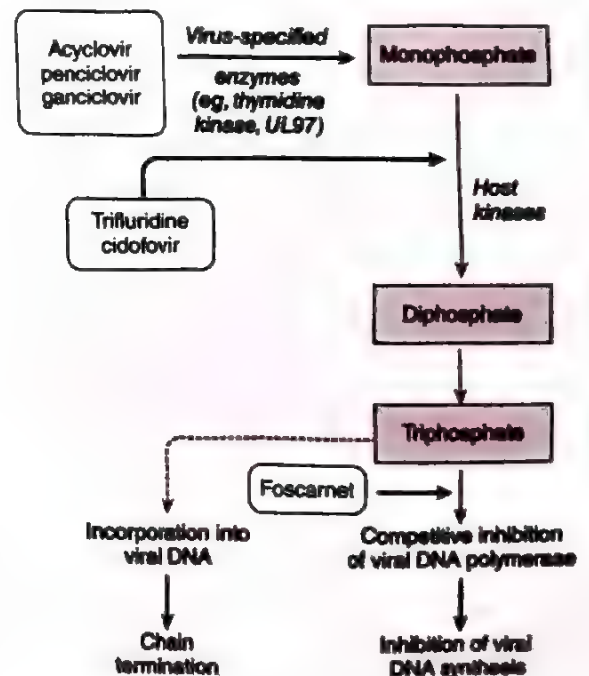
اکثر داروهای ضد ویروس‌های هرپس، آنتی‌متابولیتیایی هستند که پس از تأثیر کینازهای ویروس یا سلول میزبان، به ترکیباتی تبدیل می‌شوند که DNA پلی‌مرازهای ویروسی را مهار می‌کنند.

1- Acyclovir



شکل ۱-۴۹. جایگاه‌های اصلی تأثیر داروهای ضد ویروسی. توجه: اینترفرون آلفا احتمالاً بر جایگاه‌های متعددی اثر کرده و مانع از تکثیر ویروس می‌شود.

تبدیل به آسیکلوویر تری فسفات فعال می‌شود که به دوروش در ساخت ویروس تداخل می‌کند. آسیکلوویر تری فسفات یک سوبسترای رقابتی برای DNA پلیمرز است که با ادغام در DNA ویروس، ساخت زنجیره را خاتمه می‌دهد (شکل ۲-۴۹). مقاومت HSV ممکن است حاصل تغییر در DNA پلیمرز باشد. با این حال، بسیاری از سویه‌های مقاوم HSV (سویه‌های TK^-)، تیمیدین کیناز ندارند که این آنزیم در فسفریلاسیون اولیه آسیکلوویر توسط ویروس دخیل است. چنین سویه‌هایی هم‌زمان به فامسیکوویر، گانسیکلوویر و والاسیکلوویر مقاوم هستند.



شکل ۲-۴۹. مکانیسم اثر داروهای ضد هرپسی.

۲. فارماکوکینتیک — آسیکلوویر را می‌توان از راه‌های موضعی، خوراکی و داخل وریدی تجویز کرد. به علت نیمه عمر کوتاه، تجویز خوراکی روزانه نیاز به تکرار دوزها دارد. دفع کلیوی مهم‌ترین راه حذف آسیکلوویر است و کاهش دوز در افراد مبتلا به اختلال کلیوی ضروری می‌باشد.

۳. کاربردهای بالینی و عوارض — آسیکلوویر خوراکی

جدول ۱-۴۹. داروهای مهم ضدویروس.

Virus	Primary Drugs	Alternative or Adjunctive Drugs
CMV	Ganciclovir, valganciclovir	Cidofovir, foscarnet, fomivirsen
HSV, VZV	Acyclovir ^a	Cidofovir, foscarnet, vidarabine
HBV	IFN-α, lamivudine	Adefovir dipivoxil, entecavir, lamivudine, telbivudine
HCV	IFN-α, sofosbuvir	Ribavirin
Influenza A	Oseltamivir	Amantadine, rimantadine, zanamivir
Influenza B	Oseltamivir	Zanamivir

^aAnti-HSV drugs similar to acyclovir include famciclovir, penciclovir, and valacyclovir; IFN-α, interferon-α.

خوبی تحمل می‌شود و ویژگی‌های فارماکوکینتیک آن مشابه آسیکلوویر است. هیچکدام از هم خانواده‌های آسیکلوویر بر علیه سویه‌های HSV که TK⁻ هستند، تأثیر ندارند. **دوکوسانول**^۴ یک الکل آلیفاتیک است که اتصال HSV با غشای پلاسمایی را مهار می‌کند. این دارو مانع ورود ویروس و تکثیر آن می‌شود. مصرف موضعی دوکوسانول دوره درمان را کوتاه می‌کند.

ب) گانسیکلوویر^۵

۱. مکانیسم اثر - گانسیکلوویر (یک مشتق گوانین) پس از فسفریلاسیون، به یک نوکلئوتید تبدیل می‌شود که DNA پلیمرازهای HSV و CMV را مهار می‌کند، و ساخت زنجیره را خاتمه می‌دهد. اولین مرحله فسفریلاسیون، برعهده آنزیم‌های ویروسی است که در سلول‌های آلوده به HSV یا CMV وجود دارند. مکانیسم‌های مقاومت CMV عبارتند از: تغییر در DNA پلیمراز و جهش در ژنی که فسفوترانسفراز ویروسی را کد می‌کند. سویه‌های HSV فاقد تیمیدین کیناز، به گانسیکلوویر مقاوم هستند.

۲. فارماکوکینتیک - گانسیکلوویر معمولاً از راه وریدی تجویز می‌شود و به بافت‌ها (از جمله چشم و CNS) به خوبی نفوذ می‌کند. دفع کلیوی این دارو با کلیرانس کراتینین، رابطه مستقیم دارد. فراهمی‌زیستی خوراکی گانسیکلوویر کمتر از ۱۰٪ است. یک شکل کاشتتی (ایمپلنت) درون حلقه چشم از گانسیکلوویر در رتینیت ناشی از CMV مورد استفاده می‌باشد. **وال گانسیکلوویر**^۶ (یک پیش‌داروی گانسیکلوویر) فراهمی‌زیستی خوراکی بهتری دارد و موارد استفاده از اشکال داخل وریدی گانسیکلوویر (و همچنین اشکال داخل وریدی سیدوفوویر و فوسکارتنت) را در بیماری درگیری بافت‌ها بر اثر CMV کاهش می‌دهد.

۳. کاربردهای بالینی و عوارض - گانسیکلوویر برای پیشگیری و درمان رتینیت CMV و سایر عفونت‌های CMV در افراد مبتلا به ضعف ایمنی به کار می‌رود. عوارض

a داروهای ضد HSV مشابه آسیکلوویر شامل فامسیکلوویر، پنسیکلوویر و والاسیکلوویر می‌باشند.

برای درمان ضایعات تبخالی جلدی - مخاطی و تناسلی (جدول ۱-۴۹) و برای پیشگیری در مبتلایان به ایدز و سایر افراد مبتلا به ضعف ایمنی (مانند بیماران پیوند عضو) به کار می‌رود. داروی خوراکی به خوبی تحمل می‌شود، ولی ممکن است ناراحتی گوارشی و سردرد روی دهد. آسیکلوویر داخل وریدی برای بیماری هرپس شدید (از جمله آنسفالیت) و عفونت HSV نوزادان به کار می‌رود. عوارض جانبی تجویز داخل وریدی عبارتند از: دلیریوم، لرزش، تشنج، افت فشارخون و سمیت کلیوی. آسیکلوویر تأثیر نامطلوب شدیدی بر مغز استخوان ندارد.

۴. سایر داروهای مورد استفاده در عفونت HSV و VZV

- چند داروی جدید ضدویروس، ویژگی‌های مشابه آسیکلوویر دارند. **والاسیکلوویر**^۱ خوراکی بعد از متابولیسم کبدی به آسیکلوویر تبدیل می‌شود و سطح پلاسمایی آن به سه تا پنج برابر آسیکلوویر می‌رسد. والاسیکلوویر مدت اثر طولانی‌تری دارد. **پنسیکلوویر**^۲ نیز تحت تأثیر تیمیدین کیناز ویروسی به نوع تری فسفات تبدیل می‌شود که DNA پلیمراز را مهار می‌کند، ولی ساخت زنجیره را خاتمه نمی‌دهد. **فامسیکلوویر**^۳ یک پیش‌دارو است که در متابولیسم عبور اول در کبد، به پنسیکلوویر تبدیل می‌شود. فامسیکلوویر خوراکی که در هرپس تناسلی و زوستر به کار می‌رود، به

1- Valacyclovir
3- Famciclovir
5- Ganciclovir

2- pencyclovir
4- Docosanol
6- Valganciclovir

۳. کاربردهای بالینی و عوارض — فوسکارنت به عنوان جایگزین برای پیشگیری و درمان عفونت‌های سیتومگالوویروس (CMV) (از جمله رتینیت CMV) به کار می‌رود و علیه سویه‌های مقاوم به گانسیکلوویر این ویروس، فعال است. فوسکارنت DNA پلیمرز تبخالی را در سویه‌های مقاوم به آسیکلوویر که تیمیدین کیناز ندارند، مهار می‌کند و ممکن است این عفونت‌های هرپس مقاوم را در بیماران مبتلا به ایدز درمان کند. عوارض جانبی این دارو عبارتند از: سمیت کلیوی (۳۰٪ موارد) همراه با اختلالات الکترولیتی (بویژه هیپوکلسمی)، زخم ادراری - تناسلی، و عوارض CNS (سر درد، توهّم، تشنج).

ث) سایر داروهای ضد هرپس

۱. ویدارابین^۳ — ویدارابین یک آنالوگ آدنین است. این دارو علیه HSV، VZV و CMV فعال است. غیرفعال شدن در اثر متابولیسم سریع و عوارض جانبی شدید، کاربرد آن را برای عفونت‌های سیستمیک محدود می‌کند. ویدارابین موضعی، برای کراتیت هرپس به کار می‌رود، ولی بر ضایعات تناسلی اثر ندارد. عوارض جانبی داروی سیستمیک عبارتند از: تحریک گوارشی، گزگز، لرزش، تشنج و اختلال عملکرد کبد. ویدارابین در حیوانات، ناهنجاری‌های مادرزادی ایجاد می‌کند.

۲. ایدوکسوریدین^۴ و تری‌فلوریدین^۵ — این آنالوگ‌های پیریمیدین در درمان موضعی کراتیت هرپس (HSV-1) به کار می‌روند. تجویز سیستمیک آنها، به دلیل عوارض جانبی شدید، میسر نیست.

۳. فومویرسن^۶ — این دارو یک اولیگونوکلوئوتید است که به mRNA سیتومگالوویروس متصل می‌شود و ساخت مراحل اولیه پروتئین را مهار می‌کند. تزریق داخل زجاجیه این دارو، برای درمان رتینیت CMV به کار می‌رود.

مقاومت متقاطع بین فومویرسن و سایر داروهای ضد CMV گزارش نشده است. درمان سیستمیک همزمان علیه

سیستمیک آن عبارتند از: لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، موکوزیت، اختلال عملکرد کبد و تشنج. اگر این دارو به همراه زیدوودین یا سایر داروهای سرکوب‌کننده مغز استخوان تجویز شود، نوتروپنی شدید ممکن است روی دهد.

پ) سیدوفوویر^۱

۱. مکانیسم اثر و فارماکوکینتیک — سیدوفوویر صرفاً توسط کینازهای سلول میزبان فعال می‌شود و DNA پلیمرزهای CMV، HSV، آدنوویروس و پاپیلوماویروس را مهار می‌کند. از آنجا که فسفریلاسیون به کیناز ویروسی نیاز ندارد، سیدوفوویر بر علیه بسیاری از سویه‌های مقاوم به گانسیکلوویر و آسیکلوویر فعال است. مقاومت در اثر جهش در ژن DNA پلیمرز روی می‌دهد. این دارو از راه وریدی به کار می‌رود و توسط کلیه حذف می‌رود. دفع کلیوی سیدوفوویر با کلیرانس کراتینین، رابطه مستقیم داشته، به هیدراسیون کامل نیاز دارد.

۲. کاربردهای بالینی و عوارض — سیدوفوویر در رتینیت CMV مؤثر است. همچنین سیدوفوویر ممکن است در عفونت‌های جلدی - مخاطی HSV (از جمله موارد مقاوم به آسیکلوویر) و در زگیل تناسلی مؤثر باشد. سمیت کلیوی، محدود کننده دوز سیدوفوویر است، که اثر تجمعی با سایر داروهای دارای سمیت کلیوی نظیر آمفوتریسین B و آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی دارد.

ت) فوسکارنت^۲

۱. مکانیسم اثر — فوسکارنت یک مشتق فسفونوفورمات است که برای فعالیت ضد ویروسی، به فسفریلاسیون نیاز ندارد. هرچند این دارو یک آنتی‌متابولیت نیست، RNA پلیمرز، DNA پلیمرز، و ترانس‌کریپتاز معکوس HIV را مهار می‌کند. یکی از مکانیسم‌های مقاومت، جهش‌های نقطه‌ای در ژن DNA پلیمرز است.

۲. فارماکوکینتیک — فوسکارنت از راه داخل وریدی تجویز می‌شود و به بافت‌ها (از جمله CNS) به خوبی نفوذ می‌کند. دفع کلیوی این دارو با کلیرانس کراتینین، رابطه مستقیم دارد.

1- cidofovir	2- Foscarnet	3- Vidarabine
4- Idoxuridine		5- trifluridine
6- Fomivirsen		

جدول ۲-۴۹. داروهای اصلی ضد رتروویروس.

Subclass	Prototype	Other Significant Agents
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Zidovudine	Abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors	Delavirdine	Efavirenz, etravirine, nevirapine, tenofovir
Protease inhibitors	Indinavir	Amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir
CCR-5 antagonist	Maraviroc	
Fusion inhibitor	Enfuvirtide	

نوکلئوتیدهای طبیعی به جایگاه اتصال dNTP در ترانس کریپتاز معکوس، با ادغام در زنجیره DNA در حال رشد، به عنوان خاتمه دهنده زنجیره عمل می کنند. از آن جایی که داروهای NRTI گروه ۳- هیدروکسیل در حلقه ریبوز ندارند، اتصال نوکلئوتید بعدی میسر نخواهد بود. اگر از این داروها به تنهایی استفاده شود، مقاومت در اثر جهش ژن *pol* به سرعت روی می دهد. مقاومت متقاطع گزارش شده، اما کامل نیست.

۱. آباکاویر^۲ - آباکاویر آنالوگ گوانوزین است که فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارد و نیمه عمر درون سلولی آن ۱۲-۲۴ ساعت است. مقاومت HIV به این دارو، نیازمند چندین جهش است و به کندی صورت می گیرد. واکنش های افزایش حساسیت، گاهی مرگبار، در ۵٪ بیماران رخ می دهد.

۲. دیدانوزین^۳ (ddI) - فراهمی زیستی خوراکی دیدانوزین با غذا و با داروهای شلات کننده کاهش می یابد. این دارو از طریق کلیه دفع می شود و در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیه، دوز را باید کاهش داد. پانکراتیت، عارضه محدود کننده دوز است و در افراد الکلی و افراد مبتلا به

CMV برای حفاظت در برابر بیماری خارج چشمی و درگیری شبکیه مقابل توصیه می شود. عوارض جانبی فومویرسن عبارتند از: ایریت، ویتريت، افزایش فشار داخل چشم و تغییر دید.

داروهای ضد HIV

داروهای اصلی ضد HIV، آنتی متابولیت های مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس ویروسی و مهارکننده های آسپارات پروتئاز ویروسی هستند (جدول ۲-۴۹). رویکرد امروزی برای درمان عفونت HIV، آغاز درمان با ۳ (یا بیش از ۳) داروی ضد رتروویروس است که باید حتی الامکان قبل از ظهور علائم انجام شود. چنین درمان ترکیبی معمولاً شامل ۲ مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NRTI) و یک مهارکننده پروتئاز HIV (PI) می باشد. درمان ضد رتروویروس بسیار مؤثر^۱ (HAART) شامل ترکیبی از داروها می باشد که سرعت افزایش RNA ویروسی را که به طور طبیعی با پیشرفت بیماری همراه است، کند یا معکوس کنند. HAART در بسیاری از بیماران مبتلا به ایدز از افت سلول های CD4 پیشگیری می کند و احتمال بروز عفونتهای فرصت طلب را کاهش می دهد.

درمان دارویی عفونت HIV با گذشت زمان، تغییر می کند. جدیدترین تغییرات را می توان از آدرس اینترنتی AIDSinfo, <http://aidsinfo.nih.gov>, NPIN, <http://www.cdcnpin.org> دریافت کرد.

الف) مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NRTI)

رتروویروس ها برای تبدیل RNA خود به DNA دورشته ای، به DNA پلیمراز وابسته به RNA کد شده توسط ویروس (ترانس کریپتاز معکوس) نیاز دارند. RNA و DNA پلیمرازهای پستانداران تا آن حد متمایز هست که امکان مهار انتخابی ترانس کریپتاز معکوس ویروسی فراهم شود.

داروهای NRTI پیش داروهایی هستند که کینازهای سلول میزبان، آنها را به تری فسفات هایی تبدیل می کنند؛ در این حالت، این داروها علاوه بر مهار رقابتی اتصال

1- highly active antiretroviral therapy

2- Abacavir 3- didanosine

جانبی شامل ناراحتی گوارشی، ضعف، و سردرد هستند. موارد نادر نارسایی کلیوی و سندرم فانکونی گزارش شده‌اند.

۷. **زالسیتابین** ^۵ (ddC) — این دارو فراهمی زیستی خوراکی بالایی دارد. تنظیم دوز در بیماران دچار نارسایی کلیه و مصرف داروهای سمی برای کلیه (از جمله آمفوتریسین B، آمینوگلیکوزید) سبب افزایش پتانسیل سمی آن می‌شود. نوروپاتی محیطی، دوز دارو را محدود می‌کند و عارضه اصلی مصرف آن است. پانکراتیت، زخم مری، استوماتیت و آرترالژی نیز ممکن است رخ دهند.

۸. **زیدوودین** ^۶ (ZDV) — زیدوودین که قبلاً آزیدوتیمیدین (AZT) نامیده می‌شد، یک نوکلئوزید است که از راه خوراکی تجویز می‌شود. این دارو در اکثر بافت‌ها (از جمله CNS) توزیع می‌شود. دفع دارو هم از طریق متابولیسم کبدی (گلوکوروئیداسیون) و هم از راه کلیوی است. کاهش دوز در افراد مبتلا به اورمی و در بیماران مبتلا به سیروز ضروری است. مهم‌ترین سمیت این دارو، سرکوب مغز استخوان است که به کم‌خونی و نوتروپنی می‌انجامد و ممکن است به انتقال خون نیاز داشته باشد. ناراحتی گوارشی، ترومبوسیتوپنی، سردرد، درد عضلانی، هپاتیت حاد کلستاتیک، برآشفگی، و بی‌خوابی ممکن است رخ دهد. داروهایی که ممکن است سطح پلاسمایی زیدوودین را افزایش دهند، عبارتند از: آزول‌های ضدقارچ و مهارکننده‌های پروتئاز. ریفامپین کلیرانس زیدوودین را افزایش می‌دهد.

۹. **NRTI ها و اسیدوز لاکتیک** — مصرف داروهای NRTI، به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای ضدتروویروسی، ممکن است موجب افزایش اسید لاکتیک در خون و هپاتومگالی شدید و تجمع چربی در کبد شود. عوامل خطر ساز شامل چاقی، دوره درمان طولانی با NRTI ها، و وجود اختلال عملکرد کبدی از قبل می‌باشند. چنانچه سطح آمینوترانسفرازها در بیمار تحت درمان با NRTI افزایش یافت باید به فکر تعلیق درمان بود.

هیپرتری‌گلیسریدمی شایع تر می‌باشد. سایر عوارض جانبی عبارتند از: نوروپاتی محیطی، اسهال، اختلال عملکرد کبد، هیپراوریسمی و عوارض CNS.

۳. **امتریسیتابین** ^۱ — فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارد و دفع کلیوی آن به همراه نیمه عمر طولانی امکان مصرف یک بار در روز آن را فراهم می‌آورد. از آنجا که پروپیلن گلیکول در محلول خوراکی آن موجود است، مصرف دارو در بارداری، کودکی و بیماریهای همراه کبدی یا کلیوی مجاز نمی‌باشد. عوارض جانبی شایع دارو شامل ضعف، اختلال گوارشی، سردرد و افزایش رنگدانه‌های کف دست، کف پا یا هر دو هستند.

۴. **لامیوودین** ^۲ (3TC) — فراهمی زیستی خوراکی این دارو ۸۰٪ است و تقریباً تمام دارو از راه کلیه دفع می‌شود. لامیوودین علاوه بر کاربرد در رژیمهای ترکیبی ضد HIV، در عفونت هپاتیت B مؤثر است. تعدیل دوز در افراد مبتلا به نارسایی کلیه لازم است. عوارض جانبی لامیوودین معمولاً خفیف هستند، از جمله ناراحتی گوارشی، سردرد، بی‌خوابی و خستگی.

۵. **استا‌وودین** ^۳ (d4T) — این دارو فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارد و در اکثر بافت‌ها (از جمله CNS) توزیع می‌شود. تعدیل دوز در نارسایی کلیوی لازم است. نوروپاتی محیطی محدودکننده دوز است و به همین دلیل تجویز همزمان دیدانوزین یا زالسیتابین ضروری است. اسیدوز لاکتیک و تجمع چربی در کبد با مصرف این دارو بیشتر از سایر NRTI ها رخ می‌دهد.

۶. **تنوفویر** ^۴ — اگرچه این دارو یک نوکلئوتید است اما شبیه NRTI ها، به طور رقابتی ترانس‌کریپتاز معکوس را مهار می‌کند و سبب ختم زنجیره ساخت پس از الحاق با DNA می‌شود. تنوفویر همچنین بر علیه HBV فعالیت دارد (ادامه بحث) فراهمی زیستی خوراکی تنوفویر حدود ۴۰-۲۵ درصد است و نیمه عمر آن در درون سلول به بیش از ۶۰ ساعت می‌رسد. دفع دارو کلیوی است. تنوفویر دفع کلیوی آسیکلوویر و گانسیکلوویر را مختل می‌کند. عوارض

1- emtricitabine	2- lamivudine
3- stavudine	4- tenofovir
5- zalcitabine	
6- zidovudine	

اتراویرین سوبسترای القاءکننده CYP3A4 و همچنین مهارکننده CYP2C9 و CYP2C19 می باشد و ممکن است در تداخلات دارویی بارز نقش داشته باشد.

۴. نویراپین^۴ — نویراپین فراهمی زیستی خوراکی خوبی دارد، به اغلب بافتها (از جمله CNS) نفوذ می کند و نیمه عمر آن بیش از ۲۴ ساعت است و توسط ایزوفرم کبدی CYP3A4 متابولیزه می شود. دارو در رژیم ترکیبی استفاده می شود و به صورت تک دوز در جلوگیری از انتقال عمودی HIV از مادر به نوزاد در هنگام زایمان مؤثر است. واکنش های افزایش حساسیتی از جمله بثورات پوستی در ۲۰-۱۵ درصد بیماران و به ویژه زنان رخ می دهد. سندرم استیونس - جانسون و نکرولیز سمی اپیدرم نیز گزارش شده اند. سطوح خونی نویراپین توسط سایمتیدین و آنتی بیوتیک های ماکرولید افزایش و توسط القاکننده های آنزیمی کبد (مانند ریفامپین) کاهش می یابند.

پ) مهارکننده های پروتئاز

سرهم بندی (assembly) قطعات ویریون HIV، به وجود یک آسپاراتات پروتئاز (پروتئاز HIV-1) نیاز دارد که ژن *pol* آن را می سازد. این آنزیم ویروسی، پلی پروتئین های پیش ساز را برش می دهد تا پروتئین های ساختمانی نهایی برای هسته ویریون بالغ تولید شود. مهارکننده های پروتئاز HIV، داروهای طراحی شده ای هستند که براساس ویژگی های مولکول های جایگاه فعال آنزیم ویروسی ساخته شده اند. مقاومت به این داروها در اثر جهش های نقطه ای متعدد در ژن *pol* روی می دهد. میزان مقاومت متقاطع براساس نوع مهارکننده های اختصاصی پروتئاز متفاوت است. مهارکننده های پروتئاز استفاده بالینی مهمی در بیماران مبتلا به ایدز دارند که غالباً در ترکیب با مهارکننده های معکوس ترانس کریپتاز به عنوان اجزای HAART به کار می روند. همه مهارکننده های پروتئاز سوبستراها و مهارکننده های CYP3A4 هستند. ریتوناویر بیشترین اثر مهارکنندگی را دارد. مهارکننده های پروتئاز با سایر عوامل ضدویروسی و اغلب داروهای رایج مورد مصرف، تداخل دارند.

ب) مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTI ها)

این داروها به محلی در ترانس کریپتاز معکوس متصل می شوند که با محل اتصال NRTI ها متفاوت است. داروهای غیر نوکلئوزیدی برای فعال شدن به فسفریلاسیون نیاز ندارند و با نوکلئوزید تری فسفات ها رقابت نمی کنند. هیچ مقاومت متقاطعی با NRTI ها مشاهده نمی شود. اگر یک داروی این گروه به تنهایی تجویز شود، مقاومت در اثر جهش در ژن *pol* به سرعت رخ می دهد.

۱. دلاویردین^۱ — تداخلات دارویی یک مشکل جدی با دلاویردین است که توسط CYP3A4 و CYP2D6 متابولیزه می شود. سطح خونی آن با تجویز آنتی اسیدها، دیدانوزین، فنی توثین، ریفامپین و نلفیناویر کاهش، و با تجویز آزول های ضدقارچ و ماکرولیدها افزایش می یابد. دلاویردین سطح پلاسمایی برخی بنزودیازپین ها، نیفدپین، مهارکننده های پروتئاز، کینیدین و وارفارین را افزایش می دهد. دلاویردین بثورات جلدی را در ۲۰٪ بیماران ایجاد می کند و تجویز آن در دوران بارداری ممنوع است، زیرا ناهنجاری های جنینی در حیوانات گزارش شده است.

۲. افاویرنز^۲ — افاویرنز را به علت نیمه عمر طولانی آن می توان یک بار در روز مصرف نمود. غذاهای چرب فراهمی زیستی خوراکی آن را افزایش می دهند. متابولیسم افاویرنز برعهده سیتوکروم P450 کبدی است و تداخلات دارویی آن شایع می باشد. عوارض جانبی افاویرنز عبارتند از: اختلال عملکرد CNS، بثورات جلدی و افزایش سطح کلسترول پلاسما. تجویز این دارو در دوران بارداری به ویژه سه ماهه اول ممنوع است، زیرا ناهنجاری های جنینی در حیوانات با دوزهای مشابه در انسان گزارش شده است.

۳. اتراویرین^۳ — اتراویرین، جدیدترین NNRTI تأیید شده برای درمان بیماران HIV که قبلاً درمان HIV را تجربه کرده اند، می باشد و ممکن است بر علیه سویه های HIV مقاوم به سایر داروهای گروه مؤثر باشد. دارو باعث بثورات پوستی، تهوع و اسهال می شود. افزایش سطوح کلسترول، تری گلیسرید و ترانس آمینازهای سرم ممکن است رخ دهد.

۱. **آتازاناویر**^۱ — یک مهارکننده پروتئاز است که فارماکوکینتیک آن، اجازه تجویز یک بار در روز را می‌دهد. جذب خوراکی آتازاناویر نیازمند یک محیط اسیدی است. مصرف آنتی‌اسید باید با فاصله ۱۲ ساعت از آن صورت گیرد. دارو به مایع مغزی نخاعی و منی نفوذ می‌کند و دفع صفراوی دارد. عوارض جانبی آن عبارتند از: ناراحتی‌های گوارشی، نوروپاتی محیطی، بثورات پوستی و هیپربیلی‌روبینمی. افزایش فاصله QTc در دوزهای بالا رخ می‌دهد. برخلاف اغلب مهارکننده‌های پروتئاز، آتازاناویر با دیس‌لیپیدمی، اختلال جذب چربی یا سندرم متابولیک همراهی ندارد. با این حال، این دارو یک مهارکننده قوی CYP3A4 و CYP2C9 است.

۲. **داروناویر**^۲ — یک داروی جدیدتر در ترکیب با ریتوناویر در بیماران درمان شده می‌باشد که به سایر مهارکننده‌های پروتئاز مقاومت نشان داده‌اند. دارو یک سوبسترای CYP3A4 می‌باشد. عوارض جانبی گوارشی و بثورات پوستی رخ می‌دهد. سمیت کبدی نیز گزارش شده است. داروناویر یک شاخه سولفونامیدی دارد و باید در افراد حساس به سولفونامیدها با احتیاط مصرف شود.

۳. **فوس‌آمپرناویر**^۳ — فوس‌آمپرناویر یک پیش‌داروی تشکیل‌دهنده امپرناویر از طریق هیدرولیزش در مجاری گوارشی است. ترکیب دارو حاوی پروپیلن‌گلیکول است و نباید در کودکان یا زنان باردار مصرف شود. فوس‌آمپرناویر معمولاً در ترکیب با دوز پایین ریتوناویر استفاده می‌شود. جذب آمپرناویر با غذاهای چرب اختلال می‌یابد. متابولیسم آمپرناویر کبدی است و مهارکننده و القاکننده CYP3A4 است. دارو سبب اختلال گوارشی، پarestزی و بثورات پوستی می‌شود که مورد اخیر گاهی چنان شدید است که باید مصرف دارو را قطع نمود. حساسیت متقاطع با سولفونامیدها رخ می‌دهد.

۴. **ایندیناویر**^۴ — فراهمی‌زیستی خوراکی خوب است مگر در حضور غذا. پاکسازی این دارو عمدتاً از راه کبد است و ۱۰٪ آن از راه کلیه دفع می‌شود. تهوع، اسهال، ترومبوسیتونی، هیپربیلی‌روبینمی و نفرولیتاز روی می‌دهد.

برای کاهش آسیب کلیوی، بیمار باید همواره مایعات کافی مصرف کند. مقاومت به انسولین ممکن است در درمان با ایندیناویر نسبت به سایر مهارکننده‌های پروتئاز بیشتر دیده شود. ایندیناویر یک سوبسترا (و یک مهارکننده) برای ایزوفرم CYP3A4 از سیتوکروم P450 است و تداخلات دارویی شایع می‌باشد. سطح سرمی ایندیناویر توسط آزال‌های ضدقارچ افزایش و توسط ریفامایسین‌ها کاهش می‌یابد. ایندیناویر سطح سرمی آنتی‌هیستامین‌ها، بنزودیازپین‌ها و ریفامپین را افزایش می‌دهد.

۵. **لوپیناویر**^۵ / **ریتوناویر**^۶ — در این ترکیب دوز کمتر از حد درمانی ریتوناویر با مهار متابولیسم لوپیناویر توسط CYP3A4 اثر فارماکوکینتیک خود را القا می‌کند. پذیرش بیماران به علت مصرف تعداد قرصهای کمتر و ترکیب دارو معمولاً خوب است.

۶. **نلفیناویر**^۷ — از مشخصه‌های این دارو افزایش جذب خوراکی به هنگام مصرف غذا، متابولیسم کبدی با CYP3A4 و نیمه‌عمر کوتاه می‌باشد. نلفیناویر به عنوان مهارکننده متابولیسم در بسیاری از تداخلات دارویی نقش دارد. اسهال از عوارض جانبی محدودکننده دوز است. این دارو ایمن‌ترین داروی این گروه (مهارکننده‌های پروتئاز) در بارداری محسوب می‌شود.

۷. **ریتوناویر** — فراهمی‌زیستی خوراکی خوب است و این دارو باید به همراه غذا مصرف شود. پاکسازی عمدتاً از طریق کبد است و تعدیل دوز باید در افراد مبتلا به اختلالات کبدی انجام شود. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از: تحریک گوارشی و احساس یک طعم تلخ. گزگز و افزایش سطح سرمی آمینوترانسفرازهای کبدی و تری‌گلیسریدها روی می‌دهد. سطح سرمی ریتوناویر توسط القاکننده‌های ایزوفورم CYP3A4 (آزال‌های ضدقارچ، ریفامایسین‌ها) کاهش و توسط مهارکننده‌های CYP3A4 (آزال‌های ضدقارچ، سایمتیدین، اریترومایسین) افزایش می‌یابد.

1- atazanavir	2- Darunavir	3- fosamprenavir
4- indinavir	5- lopinavir	6- ritonavir
7- nelfinavir		

که محل‌های فعالی با ساختمان مشابه پروتئاز HIV دارند. این سندرم شامل هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین یا هیپرلیپیدمی همراه با تغییر توزیع چربی در بدن است. کوهان بوفالو، بزرگی پستان‌ها و چاقی تنه‌ای ممکن است به همراه لیپودستروپی در صورت و محیط روی دهد. این سندرم در اثر تجویز مهارکننده‌های پروتئاز در رژیم‌های HAART (ترکیبی) مشاهده شده است؛ میزان بروز آن ۳۰ تا ۵۰ درصد و متوسط زمان آغاز آن ۱ سال بعد از شروع درمان است.

ت) مهارکننده‌های ورود ویروس

۱. ماراویروک^۳ — عفونت HIV-1 با اتصال یک پروتئین پوشش HIV موسوم به gp120 به مولکول‌های CD4 روی سطح سلول‌های T یاری‌گر (Helper T) و سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن از قبیل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک، آغاز می‌شود. اتصال بسیاری از سوبه‌های HIV یک گیرنده CCR5 تراغشایی کموکلین^۴ را درگیر می‌کند. این گیرنده، یک پروتئین انسانی است، که هدف ماراویروک می‌باشد و اتصال ویروسی را مسدود می‌کند. گرچه مقاومت ایجاد شده است اما کمترین مقاومت متقاطع با سایر داروهای ضد رتروویروسی دیده می‌شود.

ماراویروک به صورت خوراکی تجویز می‌شود و نفوذ خوبی دارد. این دارو یک سوبسترای CYP3A4 می‌باشد و تنظیم دوز در حضور داروهای مهارکننده یا القاءکننده این آنزیم ممکن است لازم باشد. عوارض جانبی شامل سرفه، اسهال، درد مفاصل و عضلات و افزایش در ترانس‌آمینازهای کبدی است.

۲. انفوویتید^۵ — انفوویتید یک پپتید صناعی با ۳۶ اسید آمینه است. این دارو به بخش gp41 گلیکوپروتئین پوشش ویروس متصل می‌شود و از تغییرات لازم برای الحاق ویروس به غشای سلول‌ها پیشگیری می‌کند. مقاومت متقاطع با سایر داروهای ضد HIV وجود ندارد، ولی مقاومت ممکن است در اثر جهش در ژن *env* روی دهد. انفوویتید از راه زیرجلدی به همراه سایر داروهای ضد HIV در آن گروه از بیماران به کار می‌رود که علی‌رغم تجویز داروهای دیگر،

ریتوناویر متابولیسم داروهای متعددی، از جمله اریترومایسین، درونابینول، کتوکونازول، پردنیزون، ریفامپین و ساکیناویر را مهار می‌کند.

دوزهای پایین‌تر از دوز درمانی ریتوناویر، متابولیسم سایر مهارکننده‌های پروتئاز (مانند ایندیناویر، لوپیناویر، ساکیناویر) توسط CYP3A4 را مهار می‌کند. به همین دلیل، در رژیم‌های ترکیبی مهارکننده‌های پروتئاز از ریتوناویر استفاده می‌شود، زیرا اجازه می‌دهد که دوز پایین‌تر سایر مهارکننده‌های پروتئاز تجویز شود.

۸. ساکیناویر^۱ — ترکیب اولیه ساکیناویر فراهمی‌زیستی اندک و خوراکی آزارنده‌ای داشت. استفاده یک بار در روز دارو به همراه دوز اندک ریتوناویر تأثیر آن را افزایش داده است و از عوارض جانبی گوارشی آن کاسته است. دارو متابولیسم گسترده‌ای در عبور اول (first pass) دارد و به عنوان سوبسترا و مهارکننده‌های CYP3A4 به کار می‌رود. عوارض جانبی ساکیناویر شامل تهوع، اسهال، سوءهاضمه و رینیت هستند. سطوح پلاسمایی ساکیناویر توسط آزال‌های ضدقارچی، کلاریترومایسین، آب‌گریپ‌فروت، ایندیناویر و ریتوناویر افزایش می‌یابد. داروهای القاءکننده CYP3A4 سطوح پلاسمایی ساکیناویر را کاهش می‌دهند.

۹. تپیراناویر^۲ — یک داروی جدیدتر، در ترکیب با ریتوناویر در بیمارانی که تحت درمان بوده و به سایر مهارکننده‌های پروتئاز مقاومت نشان داده‌اند، می‌باشد. دارو سوبسترا و القاءکننده CYP3A4 می‌باشد و انتقال دهنده‌های P-Glycoprotein را القا می‌کند و احتمالاً جذب گوارشی سایر داروها را نیز تغییر می‌دهد. برای مثال، افزایش سطوح خونی مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (مانند لواستاتین) ممکن است ایجاد شود، بنابراین افزایش خطر میوپاتی و رابدومیولیز را در پی دارد. عوارض جانبی گوارشی، بثورات پوستی و سمیت کبدی نیز گزارش شده‌اند.

۱۰. تأثیر بر متابولیسم کربوهیدرات و لیپید — استفاده از مهارکننده‌های پروتئاز در رژیم‌های ترکیبی، اختلالاتی را در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید ایجاد می‌کند. علت این اختلالات، احتمالاً مهار پروتئین‌های تنظیم‌کننده لیپید است

شایع می‌باشد.

۲. کاربردهای بالینی و عوارض — این داروها از عفونت آنفلوانزا A پیشگیری می‌کنند و در صورت تجویز در مدت ۴۸ ساعت پس از تماس، از مدت علائم می‌کاهند. با این حال، ویروس آنفلوانزای A جهش‌یافته مقاوم به آدامانتین دارای سوش H3N2 است که سبب آنفلوانزای فصلی در ایالات متحده می‌شود و شیوع آن در ۲-۳ سال اخیر افزایش یافته است. سویه‌های H1N1 مسؤول همه‌گیری اخیر هستند که از ویروس‌های آنفلوانزای خوکی و مرغی مشتق شده و به آدامانتین مقاوم می‌باشند. خوشبختانه، بین مهارکننده‌های نورآمینیداز مقاومت متقاطع اندکی وجود دارد. عوارض جانبی این داروها شامل تحریک گوارشی، گیجی، عدم تعادل و اختلال تکلم است. فعالیت ریمانتادین از آمانتادین بیشتر نیست اما نیمه‌عمر بیشتری دارد و در موارد نارسایی کلیه نیاز به تعدیل دوز ندارد.

ب) اوسلتامیویر^۴ و زانامیویر^۵

۱. مکانیسم اثر — این داروها مهارکننده‌های نورآمینیداز آنفلوانزا A و B هستند و در حال حاضر بر علیه سویه‌های H1N1 و H3N2 فعال هستند. این آنزیم ویروسی، واحدهای اسید سیالیک را از پروتئین‌های ویروسی و پروتئین‌های سطح سلول‌های آلوده جدا می‌کند و در نتیجه، از ازدحام ویرون‌های تازه آزاد شده و چسبیدن آنها به سلول‌هایی که قبلاً آلوده شده‌اند، پیشگیری می‌نماید. مهارکننده‌های نورآمینیداز با اختلال در این عمل، انتشار ویروس‌ها را متوقف می‌کنند. ایجاد جهش در نورآمینیداز ویروسی، حساسیت به این داروها را کاهش می‌دهد، اما مقاومت با گستره جهانی نادر است.

۲. کاربردهای بالینی و عوارض — اوسلتامیویر خوراکی یک پیش‌دارو است که در روده و کبد فعال می‌شود. زانامیویر از راه بینی تجویز می‌شود. این داروها علائم آنفلوانزا را کاهش می‌دهند و اگر در فاصله ۲۴ ساعت از آغاز علائم

همچنان به تکثیر HIV-1 ادامه می‌دهند. متابولیسم آن در اثر هیدرولیز می‌باشد و به سیتوکروم P450 نیاز ندارد. واکنش‌های محل تزریق و واکنش‌های افزایش حساسیت ممکن است روی دهد. افزایش بروز پنومونی باکتریایی گزارش شده است.

ث) مهارکننده‌های اینتگراز انتقال‌دهنده رشته اسید نوکلئیک

رالتگراویر^۱ نوعی مشتق پیریمیدینی است که به اینتگراز متصل می‌شود. اینتگراز یک آنزیم ضروری برای تکثیر ویروس‌های HIV-1 و HIV-2 است که انتقال رشته اسید نوکلئیک را انجام می‌دهد. در نتیجه، این دارو الحاق DNA ساخته شده از روی ژنوم HIV را به درون کروموزوم سلول میزبان مهار می‌کند. این دارو عمدتاً در درمان بیماران HIV که قبلاً دارویی مصرف نکرده‌اند، معمولاً همراه با سایر داروها بکار می‌رود. این دارو بوسیله گلوکوکورونیداسیون متابولیزه می‌شود و داروهایی که آنزیم کبدی سیتوکروم P450 را القا می‌کنند، بر متابولیسم آن اثری ندارند. با این حال، اگر این دارو با ریفامپین مصرف شود، که آنزیم UDP - گلوکونواستیل ترانسفراز را القا می‌کند، باید دوز رالتگراویر را تعدیل نمود. عوارض جانبی این دارو عبارتند از: تهوع، اسهال، گیجی و خستگی. افزایش سطح کراتین کیناز و احتمال میوپاتی یا رابدومیولیز با مصرف این دارو گزارش شده است. دولوتگراویر (Dolutegravir) و elvitegravir مشابه‌اند.

داروهای ضد آنفلوانزا

الف) آمانتادین^۲ و ریمانتادین^۳

۱. مکانیسم اثر — آمانتادین و ریمانتادین نخستین مراحل را در تکثیر ویروس‌های آنفلوانزا A (و نه آنفلوانزای B) مهار می‌کنند (شکل ۱-۴۹). آنها مانع از "پوشش‌برداری" ویروس به دنبال اتصال به یک کانال پروتون می‌شوند. این پروتئین به منزله یک کانال یون پروتون عمل کرده و در آغاز عفونت به اسیدی کردن قسمت مرکزی ویروس کمک می‌کند، به این ترتیب RNA ترانس‌کریپتاز ویروسی فعال می‌شود. ویروس جهش یافته آنفلوانزا A مقاوم به آدامانتین در حال حاضر

1- raltegravir 2- Amantadine

3- Rimantadine

4- Oseltamivir

5- Zanamivir

تنهایی یا به همراه سایر داروها تجویز می‌شود. اگر این دارو به همراه ریباویرین به کار رود، احتمال پیشرفت عفونت HCV حاد به طرف بیماری مزمن کاهش می‌یابد. در عفونت HCV مزمن، تجویز شکل کنژوگه $INF_{-\alpha}$ با پلی‌اتیلن گلیکول به همراه ریباویرین نسبت به اشکال استاندارد $INF_{-\alpha}$ ارجح است. سایر کاربردهای $INF_{-\alpha}$ عبارتند از: درمان سارکوم کاپوزی، پاپیلوماتوز و به شکل موضعی برای زگیل تناسلی.

۴. عوارض — عوارض جانبی $INF_{-\alpha}$ عبارتند از: ناراحتی گوارشی، سندرم شبه آنفلوآنزا، نوتروپنی، خستگی شدید، درد عضلانی، ریزش مو، ناشنوایی برگشت‌پذیر، اختلال عملکرد تیروئید، منگی، و افسردگی شدید. موارد ممنوعیت مصرف این دارو شامل بارداری می‌باشد.

ب) آدفوویر دیپیکسیل^۱

۱. مکانیسم اثر — آدفوویر دیپیکسیل یک پیش‌داروی آدفوویر است که به دنبال فسفریلاسیون توسط کینازهای سلولی، DNA پلی‌مراز HBV را به صورت رقابتی مهار می‌کند و پس از ورود به DNA ویروس، منجر به ختم زنجیره می‌شود.

۲. فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی — آدفوویر فراهمی‌زیستی خوراکی خوبی دارد (به غذا بستگی ندارد). کاهش دوز در اختلال کارکرد کلیه لازم است.

آدفوویر تکثیر HBV را سرکوب می‌کند و بافت‌شناسی و فیروز کبدی را بهبود می‌بخشد. با این حال، DNA ویروسی در سرم بعد از توقف درمان مجدداً ظاهر می‌شود. آدفوویر بر سویه‌های مقاوم به لامیوودین HBV مؤثر است.

۳. عوارض — سمیت کلیوی محدودکننده دوز است. همچنین اسیدوز لاکتیک و بزرگی شدید کبد همراه با تجمع چربی در کبد ممکن است رخ دهد.

تجویز شوند، مؤثرتر خواهند بود. اگر اوسلتامیویر برای پیشگیری تجویز شود، احتمال بروز آنفلوآنزا به شدت کاهش می‌یابد. ناراحتی گوارشی ممکن است در اثر مصرف اوسلتامیویر روی دهد. زانامیویر باعث سرفه و ناراحتی گلو می‌شود و در بیماران مبتلا به آسم ممکن است اسپاسم برونش را القا کند.

داروهای مورد استفاده در هپاتیت ویروسی

داروهایی که برای درمان عفونتهای ناشی از HBV در دسترس هستند، سرکوب‌کننده می‌باشند (نه درمان‌کننده). هدف اصلی داروهای مورد استفاده برای عفونت‌های ناشی از ویروس هپاتیت C (HCV) ریشه‌کنی ویروس است. این داروها عبارتند از: اینترفرون آلفا ($INF_{-\alpha}$)، لامیوودین، ریباویرین، آدفوویر دیپی‌ووکسیل، انتکاویر، تنوفوویر و تلبی‌ووودین و Sofosbuvir.

الف) $INF_{-\alpha}$

۱. مکانیسم اثر — $INF_{-\alpha}$ یک سیتوکین است که با اثر بر گیرنده‌های سطح سلول میزبان، فعالیت ژانوس‌کینازها (JAKs) را افزایش می‌دهد. این آنزیم‌ها انتقال‌دهنده‌های پیغام و فعال‌کننده‌های نسخه‌برداری (STATs) را فسفریله می‌کنند تا تولید پروتئینهای ضدویروس افزایش یابد. تأثیر ضدویروس انتخابی $INF_{-\alpha}$ عمدتاً به دلیل فعال کردن یک ریبونوکلاز سلول میزبان است که ترجیحاً mRNA ویروسی را تخریب می‌کند. همچنین $INF_{-\alpha}$ تولید سلولهای NK را افزایش می‌دهد که سلولهای کبدی آلوده را تخریب می‌کنند.

۲. فارماکوکینتیک — چند نوع $INF_{-\alpha}$ با تفاوت اندک در ترکیب اسیدآمینه وجود دارد. جذب آن از محل تزریق داخل عضلانی یا زیرجلدی کند است؛ حذف $INF_{-\alpha}$ عمدتاً از طریق هیدرولیز پروتئولیتیک در کلیه است. انواع متداول $INF_{-\alpha}$ معمولاً به شکل روزانه یا ۳ بار در هفته تجویز می‌شوند. شکل کنژوگه $INF_{-\alpha}$ با پلی‌اتیلن گلیکول، یک بار در هفته تجویز می‌شود.

۳. کاربردهای بالینی — $INF_{-\alpha}$ در هپاتیت B مزمن به

پ) انتکاویر^۱

انتکاویر DNA پلی‌مراز HBV را مهار می‌کند. این دارو از راه خوراکی مؤثر است. حذف دارو از طریق کلیه و با ترشح فعال توپولی صورت می‌گیرد. تأثیر بالینی آن مشابه لامیوودین است و مقاومت متقاطع بین این دو دارو وجود دارد. دارو سبب سردرد، گیجی، خستگی، و تهوع می‌شود.

ت) لامیوودین^۲

این مهارکننده نوکلئوزیدی ترانس‌کریپتاز معکوس HIV (رجوع به مبحث قبلی)، بر عفونت مزمن HBV مؤثر است. نیمه‌عمر لامیوودین در سلول‌های آلوده به HBV بیش از سلول‌های آلوده به HIV (رجوع به مبحث قبلی) است و لذا دوز آن برای هپاتیت کمتر از عفونت HIV است. تجویز این دارو به تنهایی می‌تواند تکثیر HBV را به سرعت سرکوب کند و عوارض اندکی دارد.

ث) ریباویرین

۱. مکانیسم اثر — ریباویرین تکثیر طیف گسترده‌ای از DNA و ویروس‌ها و RNA ویروس‌ها را مهار می‌کند (از جمله آنفلوانزای A و B، پارائفلوانزا، RSV، پارامیکسوویروس، HCV و HIV). اگرچه مکانیسم اثر آن به طور کامل روشن نیست، دارو تولید گوانوزین تری‌فسفات را مهار می‌کند، از پوشیده شدن mRNA ویروسی پیشگیری می‌کند، و می‌تواند RNA پلی‌مراز وابسته به RNA را مهار کند.

۲. فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی — ریباویرین از راه خوراکی فعال است (نباید با آنتی‌اسیدها تجویز شود) و اشکال داخل وریدی و استنشاقی آن نیز وجود دارد. دارو از راه کلیه دفع می‌شود و تعدیل دوز در نارسایی کلیه لازم است. در بیماران با بیماری کبدی جبران‌شده ریباویرین به عنوان داروی کمکی به همراه INF- α در عفونت مزمن HCV به کار می‌رود. تجویز ریباویرین به تنهایی مؤثر نیست. تجویز داخل وریدی زودهنگام ریباویرین، مرگ‌ومیر ناشی از تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی را کاهش می‌دهد. علی‌رغم اثبات فعالیت این دارو علیه RSV، مطالعات نتوانسته فایده این دارو را در درمان عفونتهای RSV نشان دهد. با این حال،

هنوز برخی محققین آن را در اطفال مبتلا به ضعف ایمنی توصیه می‌کنند.

۳. عوارض — مصرف سیستمیک به کم‌خونی همولیتیک وابسته به دوز می‌انجامد. ریباویرین استنشاقی ممکن است تحریک برونش و ملتحمه را به همراه داشته باشد. ریباویرین یک تراژون انسانی است و مصرف آن در دوران بارداری مطلقاً ممنوع است.

ج) داروهای جدیدتر برای HBV

تلبی‌وودین^۳، یک آنالوگ نوکلئوزید است که به وسیله کینازهای سلولی به شکل تری‌فسفات، فسفریله می‌شود و DNA پلی‌مراز HBV را مهار می‌کند. دارو از لحاظ اثربخشی و ایمنی در عفونت مزمن HBV مشابه لامی‌وودین است. تنوفوویر^۴، یک داروی ضد رتروویروسی، همچنین برای عفونت HBV مزمن تأیید شده و بر علیه سویه‌های مقاوم به انتکاویر و لامی‌وودین مؤثر است. Sofosbuvir باعث مهار RNA پلی‌مراز در HCV، به تنهایی یا در ترکیب با اینترفرون یا ریباویرین می‌شود و میزان علاج بسیار بالایی دارد (۹۵-۹۰ درصد). boceprevir یک مهارکننده پروتئاز در HCV است و در ترکیب با ریباویرین به کار می‌رود.

سوالات

۱. کدام یک از جملات زیر در رابطه با مکانیسم اثر داروهای ضدویروسی صحیح است؟

الف) آسیکلویر نیازی به فعال شدن با فسفریلاسیون ندارد
ب) گانسیکلوویر DNA پلی‌مراز ویروسی را مهار می‌کند، ولی ساخت زنجیره را خاتمه نمی‌دهد.

ج) افزایش فعالیت ریبونوکلازهای سلول میزبان که mRNA را تجزیه می‌کنند، یکی از اثرات ضدویروسی اینترفرون - آلفا است.

د) مرحله نخست برای فعال شدن فوسکارنت در سلول‌های آلوده به HSV، فسفریلاسیون آن توسط تیمیدین کیناز ویروسی است.

ه) حساسیت ترانس‌کریپتاز معکوس HIV به

ه) تجویز زیدوودین و لامیوودین به مدت چهار هفته به علاوه ریتوناویر

۶-۵: در یک مرد مبتلا به ایدز، تعداد CD_4 وی $45/\mu L$ است. بیمار ایندیناویر، زیدوودین و دیدانوزین مصرف می‌کند. به علاوه، برای پیشگیری از عفونت‌های فرصت‌طلب، سیدوفویر، فلوکونازول، ریفابوتین و تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول تجویز شده است.

۵. کدام دارو می‌تواند در درمان عفونت‌های تبخالی و پیشگیری از رتینیت CMV در این بیمار مؤثر باشد؟

الف) فلوکونازول

ب) سیدوفویر

ج) ایندیناویر

د) ریفابوتین

ه) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

۶. دوز ایندیناویر در این بیمار، نیاز به افزایش به بالاتر از سطح نرمال دارد. علت چیست؟

الف) فلوکونازول سرعت تخلیه معده را کاهش می‌دهد.

ب) گان‌سیکلوویر پاکسازی کلیوی ایندیناویر را افزایش می‌دهد.

ج) جذب معدی توسط فلوکونازول مهار می‌شود.

د) ریفابوتین آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو را افزایش می‌دهد.

ه) سولفامتوکسازول ایندیناویر را از پروتئین‌های پلاسمایی جدا می‌کند.

۷. یک مادر شیرده ۲۷ ساله به تبخال تناسلی دچار شده است. او سابقه قبلی چنین عفونتی را داشته است. عفونت قبلی به تجویز داروی موضعی جواب داده بود. بیمار از سایر جهات سالم است. بهترین دارو برای درمان خوراکی عفونت فعلی کدام است؟

الف) آماتادین

ب) فوسکارنت

ج) ریتوناویر

د) تری‌فلوریدین

ه) والاسیکلوویر

۸. ترکیب خوراکی این دارو در بارداری در ایدز نباید استفاده

فوس‌آمپرناویر، ۳۰ تا ۵۰ برابر DNA پلیمرازهای سلول میزبان است.

۳-۲: یک مرد ۳۰ ساله HIV - مثبت، تعداد CD_4 $250/\mu L$ و بار RNA ویروسی $15000/mL$ نسخه دارد. دارودرمانی این بیمار شامل زیدوودین، دیدانوزین و ریتوناویر است. علاوه بر آن، بیمار برای عفونت هرپسی آسیکلوویر و برای کاندیدیاز دهانی کتوکونازول مصرف می‌کند. در حال حاضر، بیمار از بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و درد شکمی شکایت دارد. تندرns در ناحیه اپی‌گاستر وجود دارد. در بررسی آزمایشگاهی، سطح آمیلاز ۲۲۰ واحد در لیتر است. تشخیص پانکراتیت حاد مطرح می‌باشد.

۲. اگر این بیمار به پانکراتیت حاد دچار شده باشد، کدام دارو مسؤول این عارضه بوده است؟

الف) آسیکلوویر

ب) دیدانوزین

ج) کتوکونازول

د) ریتوناویر

ه) زیدوودین

۳. برای ادامه درمان این بیمار، داروی مسبب پانکراتیت قطع و کدام دارو جایگزین می‌گردد؟

الف) آتازاناویر

ب) سیدوفویر

ج) فوسکارنت

د) لامیوودین

ه) ریتوناویر

۴. در اثر فرورفتن اتفاقی سر سوزن، مقدار نامشخصی خون از یک بیمار مبتلا به ایدز به بدن یک رزیدنت وارد شده است. این بیمار مبتلا به ایدز، CD_4 معادل $20/\mu L$ و بار RNA ویروسی بیش از 10^7 نسخه در میلی‌لیتر دارد. مناسب‌ترین اقدام در رابطه با این رزیدنت کدام است؟
الف) ارزیابی خون رزیدنت برای اطلاع از انتقال یا عدم انتقال HIV

ب) تجویز تک‌دوز زیدوودین با دوز بالا

ج) تجویز دوز کامل زیدوودین به مدت ۴ هفته

د) تجویز تک دوز زیدوودین و ایندیناویر

در بیماران HIV - مثبت دیده می‌شود و پانکراتیت حاد در اثر مصرف چند مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس گزارش شده است. با این حال، دیدانوزین به احتمال زیاد مسؤول این عارضه بوده، زیرا مهم‌ترین عارضه جانبی آن (که محدودکننده دوز می‌باشد) پانکراتیت حاد است. سایر عوامل خطرساز که موارد ممنوعیت نسبی مصرف دیدانوزین محسوب می‌شوند، عبارتند از: مرحله پیشرفته ایدز، هیپرتری‌گلیسریدمی، و اعتیاد به الکل. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. بیماران مبتلا به ایدز علامتدار باید رژیم HAART را صرف‌نظر شمارش نسبتاً بالای CD4 یا بار HIV RNA پایین خود دریافت نمایند. از آنجا که دیدانوزین را باید قطع نمود، لامیوودین در این مورد بهترین گزینه درمانی است. استفاده از یک مهارکننده پروتئاز دوم (از جمله آتازاناویر) با یک ترانس‌کریپتاز معکوس اثری مشابه افزودن ۲ ترانس‌کریپتاز معکوس دارد. مصرف آتازاناویر با طولانی‌شدن فاصله PR در نوار قلب همراه است که ممکن است با مصرف سایر عوامل مهارکننده کانال کلسیم مانند وراپامیل که ممکن است افراد پیر جهت آئزین مصرف کنند، تشدید شود. پاسخ گزینه "د" است.

۴. عیار RNA ویروسی در خون این بیمار مبتلا به ایدز بسیار بالا است و لذا فرورفتن سوزن را باید پرخطر در نظر بگیریم. هرچند دوز کامل زیدوودین به مدت ۴ هفته برای پیشگیری مفید است، در موارد پرخطر، رژیم ترکیبی ترجیح داده می‌شود. بهترین پیشگیری در این بیمار عبارت است از تجویز هم‌زمان زیدوودین و لامیوودین (رژیم پایه) به اضافه یک مهارکننده پروتئاز (رژیم کامل‌تر). پاسخ گزینه "ه" است.

۵. گانسیکلوویر (در لیست نیست) پرمصرف‌ترین دارو برای پیشگیری و درمان عفونت‌های CMV در افراد مبتلا به ضعف ایمنی می‌باشد. سیدوفوویر یک داروی بسیار مؤثر برای رتینیت CMV است و علیه بسیاری از سویه‌های HSV (از جمله سویه‌های مقاوم به آسیکلوویر) فعالیت خوبی دارد. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. تداخلات دارویی در افراد مبتلا به ضعف ایمنی ممکن است شدید باشد، زیرا برخی داروها بر ویژگی‌های

شود چرا که حاوی پروپیلن گلیکول است. یکی از عوارض جانبی دارو افزایش رنگدانه کف دست و پا به ویژه در بیماران افریقایی - امریکایی است. کدام دارو این مشخصات را دارد؟

(الف) آمپرنایویر

(ب) اتریسیتابین

(ج) افایرنز

(د) فوسامپرنایویر

(ه) زالسیتابین

۹. کدام یک از جملات زیر در رابطه با اینترفرون آلفا غلط است؟

(الف) در آغاز درمان، اکثر بیماران به علائم شبه آنفلوانزا دچار می‌شوند.

(ب) از این دارو می‌توان در درمان زگیل‌های تناسلی استفاده کرد.

(ج) این دارو در درمان هپاتیت C و B به کار می‌رود.

(د) لامیوودین تأثیر آن را بر هپاتیت B مختل می‌کند.

(ه) سمیت شامل سرکوب مغز استخوان می‌شود.

۱۰. بیش از ۹۰٪ این دارو بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. به دلیل حلالیت کم در ادرار، مصرف مایعات کافی برای پیشگیری از آسیب کلیوی توصیه می‌شود. این دارو کدام است؟

(الف) آسیکلوویر

(ب) افایرنز

(ج) ایندیناویر

(د) تری‌فلوریدین

(ه) زیدوودین

پاسخ‌ها

۱. آسیکلوویر توسط کینازهای سلول میزبان فعال می‌شود. گانسیکلوویر، DNA پلی‌مراز ویروس را مهار کرده و سبب ختم زنجیره ساخت می‌شود. اما فوسکارنت پلی‌مراز ویروس را بدون نیاز به فعال نمودن زیستی مهار می‌کند. فوس‌آمپرنایویر یک پیش‌داروی آمپرنایویر مهارکننده پروتئاز HIV است و اثر قابل توجهی بر ترانس‌کریپتاز معکوس ندارد. پاسخ گزینه "ج" است.

۲. عوارض گوارشی در پی مصرف اکثر داروهای ضدویروس

این حال یکی از مشخص ترین عوارض جانبی امتریسیستاین افزایش رنگدانه پوستی است. پاسخ گزینه "ب" است.

۹. لامیوودین در درمان تک دارویی هیپاتیت B به کار می رود. در صورتی که هر دو دارو با هم در درمان هیپاتیت B به کار روند، لامیوودین با اثرات مفید اینترفرون آلفا تضادی ندارد. پاسخ گزینه "د" است.

۱۰. آسیکلوویر از طریق پالایش گلوپروولی و ترشح توبولی فعال دفع می شود (که با پروپنسید قابل مهار است). عوارض کلیوی (از جمله دفع بلور و خون در ادرار) در افراد دچار دهیدراتاسیون یا با سابقه اختلال در عملکرد کلیوی، افزایش می یابد. مصرف مایعات کافی به همان اندازه در مورد ایندیناویر اهمیت دارد، زیرا می تواند سنگ های کلیوی را ایجاد کند. با این حال، بیش از ۸۰٪ یک دوز ایندیناویر از طریق متابولیسم کبدی دفع می شود. تری فلوریدین به صورت موضعی جهت درمان کراتوکونژنکتیویت هرپسی به کار می رود. پاسخ گزینه "الف" است.

فارما کوکینتیک داروهای دیگر اثر می گذارند. ریفاپوتین (همانند ریفاپیمین) به عنوان یک القا کننده سیتوکروم P450 کبدی عمل می کند. در نتیجه، پاکسازی سایر داروها (مانند ایندیناویر) افزایش و کارایی آنها کاهش می یابد. پاسخ گزینه "د" است.

۷. سه دارو در این فهرست (والاسیکلوویر، فوسکارنت، تری فلوریدین) علیه سویه های HSV فعال هستند. فوسکارنت در عفونت های تناسلی (HSV-2) به کار نمی رود، زیرا کارایی بالینی آن ثابت نشده، از راه خوراکی فراهمی زیستی ضعیفی دارد، و عوارض جانبی متعددی دارد. تری فلوریدین از راه موضعی تجویز می شود، ولی فقط در کراتوکونژنکتیویت هرپسی (HSV-1). والاسیکلوویر طی گذر اول کبدی در روده و کبد به آسیکلوویر تبدیل می شود. پاسخ گزینه "ه" است.

۸. سه داروی ذکر شده در فهرست در بارداری یا باید مصرف نشوند یا با احتیاط زیاد مصرف شود. ترکیب خوراکی فوس آمپرناویر و امتریسیستاین هر دو دارای پروپیلن گلیکول هستند و بالقوه سمی می باشند. افایرنز سبب ناهنجاریهای جنینی در میمون های باردار شده است. با

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مراحل اصلی تکثیر ویروسی را که اهداف داروهای ضد ویروس هستند، نام ببرید.
- مکانیسم اثر داروهای ضد هرپس و مکانیسم مقاومت به HSV و CMV را شرح دهید.
- ویژگیهای فارما کوکینتیک و عوارض جانبی آسیکلوویر، گان سیکلوویر، سیدوفویر و فوسکارنت را بیان کنید.
- مکانیسم اثر زیدوودین، ایندیناویر و انفوویرتید را توضیح دهید.
- هر یک از عوارض زیر را با یک داروی ضد رترو ویروس مرتبط کنید: افزایش رنگدانه پوست، نوتروپنی، پانکراتیت، نوروپاتی محیطی، مهار P450، واکنش بیش حساسیتی شدید، واکنش محل تزریق.
- ویژگیهای اصلی ۴ داروی ضد HBV و HCV را بیان کنید.
- ویژگیهای اصلی یک داروی ضد آنفلوآنزا که بر مرحله خروج ویروس از پوشش و داروی دیگر که بر مرحله آزاد سازی ویروس اثر می گذارد، بیان کنید.

جدول خلاصه دارویی: ضد ویروس‌ها و ضد رتروویروس‌ها

گروه دارویی	مکانیسم عمل	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و عوارض
داروهای ضد ویروس			
داروهای ضد هرپس			
آسیکلوویر	فعال‌شدن به وسیله	درمان و پیشگیری	آسیکلوویر: موضعی،
والاسیکلوویر	تیمیدین کیناز (TK ⁻)	عفونت‌های HSV-1 و	خوراکی، وریدی
(پیش‌دارو)	به شکلی که DNA	HSV-2 و VZV	پن‌سیکلوویر: موضعی
پن‌سیکلوویر	پسلی‌مراز را مهار	هیچ‌کدام از این داروها	فام‌سیکلوویر و
فام‌سیکلوویر	می‌کند.	بر علیه سویه‌های	والاسیکلوویر:
(پیش‌دارو)		(TK ⁻) مؤثر نیستند.	خوراکی
داروهای سیستم‌گالوویروس			
گان‌سیکلوویر	گان‌سیکلوویر برای تبدیل به	درمان عفونت CMV در	گان‌سیکلوویر: سرکوب مغز
والگان‌سیکلوویر	شکلی که DNA پلیمراز	بیماران دچار سرکوب	خوراکی، وریدی،
سیدوفوویر	را مهار می‌کند باید توسط	ایمنی (مثل ایدز) و	اشکال داخل
فوسکارنت	ویروس فعال شود؛	پیوند عضو	چشمی
	سیدوفوویر و فوسکارنت		والاسیکلوویر:
	به فعال‌سازی توسط		خوراکی
	ویروس نیاز ندارند		سیدوفوویر و
			فوسکارنت:
			CNS و عدم تعادل
			الکترولیتی
			وریدی
داروهای ضد هپاتیت			
اینترفرون آلفا	تجزیه RNA ویروسی از	درمان سرکوب‌کننده	اینترفرون آلفا: تزریقی،
آدفوویر -	طریق فعال‌سازی	HSV (همه داروها	آدفوویر، انتکاویر،
دیبووکیل	RNAse سلول میزبان	بجز ریباویرین):	Sofosbuvir،
انتکاویر	(اینترفرون آلفا)	درمان HCV	لامسی‌وودین،
لامی‌وودین	مهار پسلی‌مراز HSV	(ریباویرین +/-	ریباویرین: خوراکی
ریباویرین	(سایرین) عملکرد	اینترفرون آلفا)	ریباویرین: استنشاقی
Sofosbuvir	چندگانه ضد ویروسی		
	(ریباویرین)		
داروهای ضد آنفلوانزا			
آمانتادین	آمانتادین و ریمانتادین:	مهارکننده کامل M2، سایرین:	اشکال خوراکی
ریمانتادین	مهار جزء M2	پیشگیری از عفونت اغلب	بجز زاناماویر
اسلامی‌ویر	کانال‌ها،	سویه‌های آنفلوانزای شایع و	(استنشاقی)
زانامی‌ویر	اسلامی‌ویر و زانامی‌ویر	کوتاه کردن علایم	
	مهار نورآمینیداز		
			اسلامی‌ویر: تأثیرات
			گوارشی
			زانامی‌ویر:
			برونکواسپاسم در افراد
			مبتلا به آسم

جدول خلاصه دارویی: ضد ویروس ها و ضد رترو ویروس ها (ادامه)

گروه دارویی	مکانیسم عمل	کاربرد بالینی	فارماکوکینتیک و عوارض
-------------	-------------	---------------	-----------------------

داروهای ضد رترو ویروسی

مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوتید / نوکلئوزید (NNRTI ها)

آپاکاویر	مهار ترانس کریپتاز	مدت عملکرد معمولاً	زیدوودین: سرکوب مغز
دیدانوزین	معکوس HIV پس از	طولانی تراز نیمه عمر:	استخوان
امترسیتابین	فسفریلاسیون به	اغلب تحت پاکسازی	آپاکاویر: بیش حساسیتی
لامیوودین	وسیله آنزیم های	کلیدی به ویژه:	دیدانوزین: پانکراتیت
استاودین	سلولی، مقاومت	دیدانوزین،	استاودین، زالسیتابین:
تنوفویر	مقاطع شایع، اما	امترسیتابین،	نوروباتی محیطی
زالسیتابین	غیر کامل	لامیوودین، استاودین،	فارماکوکینتیک آنهاست.
زیدوودین		تنوفویر و زیدوودین	

مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزید (NNRTI ها)

دلاویردین	مهار ترانس کریپتاز	همه NNRTI ها از طریق	دلاویردین،
افاویرنز	معکوس HIV بدون	ایزوزیم CYP450	نوی راپین: بشورات
اتراویرین	نیاز به فسفریلاسیون؛	متابولیزه می شوند.	پوستی، افزایش
نوی راپین	مقاومت متقاطع بین	اتراویرین می تواند	آنزیم های کبدی،
	NNRTI ها اما نه با	تشکیل CYP3A4 را	افاویرنز: تراتوزن
	NNRTI ^۱ ها	القاء کند اما دیگر	آزول ها و مهارکننده های
		CYP450 ها را مهار	پروتاز (تغییر مدت
		می کند.	عملکرد NNRTI ها، به
			اتراویرین توجه کنید.

مهارکننده های پروتاز^۲ (PI ها)

آتازاناویر	مهار فرآیند	حذف از طریق ایزوزیم	آتازاناویر،
داروناویر	پروتئین سازی	CYP450، به عنوان	فوس آمیرناویر،
فوس آمیرناویر	ویروسی؛ مقاومت	سوپسترا و مهارکننده	لوپسیناویر،
ایندیناویر	مقاطع بین	P450 عمل می کنند.	نلفیناویر،
نلفیناویر	مهارکننده های پروتاز	فوس آمیرناویر یک	ساکیناویر:
ریتوناویر	شایع است.	پیش داروی	ناراحتی گوارشی
ساکیناویر		تشکیل دهنده	واسهال،
تیراناویر		آمیرناویر است که یک	آتازاناویر:
		سوپسترا و مهارکننده	نوروباتی
		CYP450 است.	محیطی،
			آمپرناویر:
			بشورات پوستی،
			ایسندیناویر:
			هیپر بلی روینی
			و سنگ کلیه
			تغییر دهند.

جدول خلاصه دارویی: ضد ویروس‌ها و ضد رترو ویروس‌ها (ادامه)

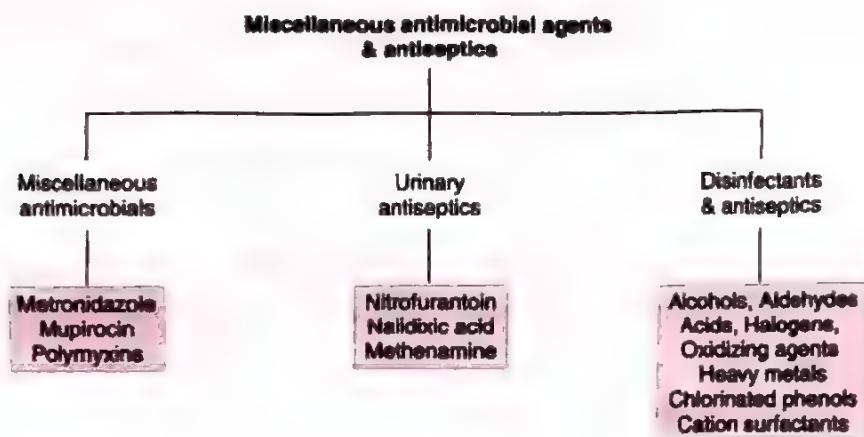
مهارکننده‌های ورود

انفوویرتید	مهار اتصال بین ویروس و	هیدرولیز خارج کبدی	انفوویرتید:	القاه‌کننده‌ها و
ماراویروک	غشاهای سلولی	انفوویرتید (تزریق	بیش حساسیتی،	مهارکننده‌های
	(انفوویرتید)	زیرجلدی)، متابولسم	ماراویروک: درد	CYP450، حذف
	آنتاگونیست گیرنده	P450 (ماراویروک)	عضلات و مفاصل،	ماراویروک را تغییر
	CCR5 (ماراویروک)		اسهال، افزایش	می‌دهند، بدون تأثیر
			آنزیم‌های کبدی	روی انفوویرتید

۱. مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز نوکلئوتیدی / نوکلئوزیدی: خطر اسیدوز لاکتیک و تجمع چربی در کبد مشخصه این گروه است.
۲. مهارکننده‌های پروتاز: خطر هیپرلیپیدمی، توزیع نامناسب چربی، بالا رفتن قند خون و مقاومت به انسولین مشخصه گروه است. البته احتمالاً به استثنای فوس آمپرنایر.
۳. ریتوناویریک مهارکننده قوی ایزوفرم 3A4 از CYP450 است که عملکردی است که به عنوان مزیت در تأثیرات تقویتی سایر مهارکننده‌های پروتاز به کار می‌رود. تداخلات دارویی بین مهارکننده‌های پروتاز و بسیاری از سایر داروها معمولاً رخ می‌دهد.

آنتی بیوتیک‌های متفرقه و ضد عفونی کننده‌های ادرار

این فصل شامل داروهای متفرقه‌ای است که فعالیت ضد میکروبی دارند یا موادی که ضد عفونی کننده ادراری یا گندزدا محسوب می‌شوند.



۲. **فارماکوکیتیک** — مترونیدازول و تینیدازول از راه خوراکی به کار می‌روند و به طور گسترده در بافت‌های بدن توزیع می‌شود؛ سطح آنها در CSF مشابه سطح پلاسما می‌باشد. به علاوه، مترونیدازول از راه وریدی و به شکل موضعی در دسترس است. دفع مترونیدازول و تینیدازول به متابولیسم کبدی نیاز دارد و تعدیل دوز در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کبدی لازم است. تینیدازول به علت نیمه عمر بالا به صورت روزانه یک بار تجویز می‌شود.

۳. **کاربرد بالینی** — مترونیدازول — به عنوان یک داروی ضد باکتری — بیشترین فعالیت را بر باکتری‌ها و ککستری‌دیوم‌ها دارد. مترونیدازول داروی انتخابی در کولیت

داروهای ضد میکروبی متفرقه

این گروه شامل ایمیدازول‌هاست که بر علیه باکتری‌ها و تک‌یاخته‌های مختلف مؤثرند، دارویی که فقط بر کوکسی‌های گرم مثبت مؤثر است، و پلی‌پتیدها که بر علیه باسیل‌های گرم منفی فعالیت می‌کنند.

الف) مترونیدازول و تینیدازول^۱

۱. **مکانیسم‌ها** — مترونیدازول و تینیدازول، مشتق ایمیدازول هستند که علیه تک‌یاخته‌ها و باکتری‌ها فعال می‌باشند. فعال شدن این داروها در بدن به احیاء گروه نیترو توسط فردوکسین (موجود در انگل‌های بی‌هوازی) نیاز دارد تا مواد سیتوتوکسیک فعالی تولید شوند که ساخت اسید نوکلئیک را متوقف می‌کنند.

1- Tinidazole

واژه‌های کلیدی

آنتی‌سپتیک (پلشت‌برها)	ماده‌ای که رشد باکتری‌ها را در محیط آزمایشگاه و موجود زنده مهار می‌کند.
ضد عفونی‌کننده	ماده‌ای که باکتری‌ها را در محیط غیرزنده نابود می‌کند.
استریل کردن	فرآیندی که میکروارگانیسم‌ها را در وسایل و لباس‌ها نابود می‌کند. روش‌ها مشتمل‌اند بر: اتوکلاو، حرارت خشک، و تماس با اکسید اتیلن.
تقاضای کلر	مقدار کلری که به مواد آلی در آب متصل می‌شود و لذا برای فعالیت ضد میکروبی در دسترس نیست.

زرد زخم ناشی از استافیلوکوک (از جمله سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین)، استرپتوکوک بتا - همولیتیک و استرپتوکوک پیورن تجویز می‌شود. به علاوه، این دارو از راه بینی برای حذف حالت ناقل استافیلوکوک در بیماران و کادر پزشکی به کار می‌رود.

۳. سمیت — خارش و سوزش موضعی شایع است. همچنین موپیروسین ممکن است بثورات پوستی، اریتم و درماتیت تماسی را ایجاد کند.

پ) پلی میکسین‌ها^۲

۱. مکانیسم اثر — این داروها پلی‌پپتیدهای باکتری‌کش علیه باکتری‌های گرم منفی هستند. این داروها مانند پاک‌کننده‌های کاتیونی عمل کرده، غشاهای سلولی باکتریایی را پاره می‌کنند. آنها همچنین به اندوتوکسین متصل شده، آن را غیرفعال می‌کنند.

۲. کاربردهای بالینی — با توجه به عوارض جانبی، کاربرد بالینی پلی میکسین‌ها به درمان موضعی عفونت‌های گرم منفی مقاوم به درمان، از جمله عفونت‌های ناشی از انتروباکتر و پسودوموناس، محدود می‌شود. یک شکل تزریقی نیز در دسترس است.

۳. سمیت — اگر این داروها به گردش خون وارد شوند یا به صورت تزریقی بکار روند، عوارض جانبی عبارتند از: سمیت عصبی (گزگز، سرگیجه، آتاکسی) و نکروز توبولی حاد کلیه (دفع خون و پروتئین در ادرار، احتباس ازت).

غشاء کاذب ناشی از *C. difficile* است و در عفونت‌های داخل شکمی بی‌هوازی یا مختلط و در آبسه‌های مغزی مؤثر می‌باشد. تینیدازول، فعالیت مشابهی بر علیه باکتری‌های بی‌هوازی دارد. به علاوه، مترونیدازول برای عفونت‌های ناشی از گاردنرلا واژینالیس و در رژیم‌های ترکیبی برای ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در زخم‌های معده تجویز می‌شود. مترونیدازول و تینیدازول - به عنوان داروهای ضد تک‌یاخته - داروی انتخابی در تریکومونیاز و ژیاوردیاز هستند و در درمان آمیباز روده‌ای و آبسه آمیبی کبد به کار می‌روند.

۴. سمیت — عوارض جانبی این داروها عبارتند از: تحریک گوارشی، سردرد و تیرگی رنگ ادرار. عوارض شدیدتر نظیر لکوپنی، سرگیجه و آتاکسی ممکن است روی دهد. عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب ممکن است در خلال درمان با مترونیدازول و تینیدازول رخ دهند. تداخلات دارویی با مترونیدازول عبارتند از: یک واکنش شبه دی‌سولفیرام (اگر دارو به همراه اتانول مصرف شود) و تشدید اثر ضد انعقاد کومارین. اگرچه تجویز این دارو در دوران بارداری ممنوع نیست، تجویز آن باید با احتیاط باشد.

ب) موپیروسین^۱

۱. مکانیسم اثر — موپیروسین یک فرآورده طبیعی از پسودومونا فلورسنتس است. این دارو بر کوکسی‌های گرم مثبت مؤثر است و با اتصال به ایزولوسیل - tRNA سنتتاز، ساخت پروتئین را مهار می‌کند.

۲. فارماکوکیتیک و کاربردهای بالینی — موپیروسین به شکل موضعی به کار می‌رود و جذب نمی‌شود. این دارو برای

ضد عفونی‌کننده‌های ادرار

ضد عفونی‌کننده‌های ادرار، داروهای خوراکی هستند که به سرعت در ادرار ترشح می‌شوند و باکتریوری را سرکوب می‌کنند. این داروها فاقد اثرات ضد باکتریایی سیستمیک هستند اما ممکن است عوارض داشته باشند. این داروها در اغلب موارد به همراه داروهای اسیدی‌کننده تجویز می‌شوند، زیرا pH پایین، یک مهارکننده مستقل رشد باکتری‌ها در ادرار است.

الف) نیتروفورانتوئین

این دارو علیه بسیاری از پاتوژن‌های ادراری (اما نه پروتئوس و پseudomonas) فعال است و مقاومت به آن به کندی ایجاد می‌شود. تک‌دوز روزانه این دارو می‌تواند از عود عفونت‌های ادراری پیشگیری کند و اسیدی‌کردن ادرار این اثر را تقویت می‌کند. نیتروفورانتوئین از راه خوراکی به کار می‌رود و از طریق پالایش گلومرولی و ترشح توبولی در ادرار دفع می‌شود؛ سطح پلاسمایی سمی در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی ممکن است ایجاد گردد. عوارض جانبی نیتروفورانتوئین عبارتند از: تحریک گوارشی، بثورات جلدی، حساسیت به نور، نوروپاتی‌ها، و همولیز در افراد مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز و ارتشاحات ریوی.

ب) اسید نالیدیکسیک

این داروی کینولون علیه بسیاری از ارگانیزم‌های گرم منفی (اما نه پروتئوس و پseudomonas) فعال است. مکانیسم اثر آن، اسیدی کردن ادرار یا مهار DNA زیراز است. مقاومت به سرعت روی می‌دهد. این دارو از راه خوراکی به کار می‌رود و بخشی از آن بدون تغییر و بخش دیگر به شکل گلوکورونید غیرفعال در ادرار دفع می‌شود. عوارض جانبی عبارتند از: تحریک گوارشی، گلیکوزوری (ورود قند به ادرار)، بثورات جلدی، حساسیت به نور، اختلالات بینایی و تحریک CNS. نیتروفورانتوئین ممکن است اثر آنتاگونیستی روی عملکرد نالیدیکسیک اسید داشته باشد.

پ) متنامین^۱

متنامین مندللات و متنامین هیپورات، علاوه بر اسیدی کردن

ادرار، ماده ضدباکتری فرمالدئید را در pH کمتر از ۵/۵ آزاد می‌کنند. این داروها معمولاً علیه پروتئوس فعال نیستند، زیرا این ارگانیزم ادرار را قلیایی می‌کند. کمپلکس‌های نامحلول بین فرمالدئید و سولفونامیدها تشکیل می‌شوند و این داروها را نباید توأماً تجویز کرد.

مواد ضد عفونی‌کننده، آنتی‌سپتیک و استریل‌کننده

این دو واژه در اغلب موارد به جای یکدیگر به کار می‌روند. یک ضد عفونی‌کننده^۲ ماده‌ای است که برای کشتن میکروارگانیزم‌ها در یک محیط بی‌جان به کار می‌رود. یک پلشت‌بر (آنتی‌سپتیک) ماده‌ای است که برای مهار رشد باکتری‌ها در محیط بی‌جان و در سطح بافت‌های زنده به کار می‌رود. این مواد عملکرد انتخابی ندارند. اکثر مواد ضد عفونی‌کننده، بهبود زخم را به تعویق می‌اندازند. مواد گندزدا^۳ سلول‌های جوانه‌زده و هاگ‌ها را در مدت زمان و دمای مطلوب از بین می‌برند.

الف) الکل‌ها، آلدئیدها و اسیدها

اتانول (۷۰٪) و ایزوپروپانول (۷۰-۹۰٪) ضد عفونی‌کننده‌های مؤثر پوست هستند، زیرا پروتئین‌های میکروبی را تخریب می‌کنند. فرمالدئید (یک ماده دیگر تخریب‌کننده پروتئین) به دلیل تحریک بسیار شدید، به شکل موضعی قابل مصرف نیست، ولی برای ضد عفونی کردن ابزار استفاده می‌شود. اسید استیک (۱٪) در پانسمان‌های جراحی به کار می‌رود و وقتی به عنوان یک شستشودهنده ادراری یا در گوش خارجی استفاده می‌شود، علیه باکتری‌های گرم منفی (از جمله پseudomonas) فعال است. اسید سالیسیلیک و اسید آندوسیلینیک^۴ در درمان عفونت‌های درماتوفیتی مؤثر هستند.

ب) هالوژن‌ها

تنتورید یک ضد عفونی‌کننده مؤثر برای پوست سالم است و هرچند می‌تواند درماتیت ایجاد کند، معمولاً برای آماده‌سازی

1- Methenamine

2- disinfectant

3- sterilant

4- Undecylenic acid

می‌شود. سیلور سولفادیازین (یک سولفونامید) برای کاهش کلونی‌های باکتریایی در سوختگی استفاده می‌شود.

ث) فنل‌های کلردار

خود فنل (به دلیل سمیت) فقط به عنوان یک ضدعفونی‌کننده اشیاء بی‌جان به کار می‌رود. مشتقات فنلی در مواد ضدعفونی‌کننده پوست به کار می‌رود، ولی ممکن است باعث تحریک پوست شوند. هگزاکلروفن به طور گسترده در شستشوی روتین جراحی و در صابون‌های معطر استفاده می‌شود که رسوبات ضدباکتری را بر روی پوست تشکیل و جمعیت باکتری‌های موجود را کاهش می‌دهد. استفاده مکرر بر روی پوست شیرخواران ممکن است به جذب این ماده بیانجامد که باعث دژنراسانس ماده سفید CNS می‌شود. به علاوه، صابون‌های ضدعفونی‌کننده ممکن است حاوی سایر فنل‌های کلردار نظیر **تری‌کلوربان**^۶ یا **کلرهگزیدین** باشند. کلرهگزیدین عمدتاً علیه کوکسی‌های گرم مثبت فعال است و معمولاً در محلول‌های شستشوی بیمارستانی برای تمیز کردن پوست به کار می‌رود. تمام صابون‌های ضدعفونی‌کننده ممکن است باعث آلرژی یا حساسیت به نور بشوند.

ج) کشنده‌های انگل‌های خارجی

لیندان^۷ (گاما بنزن هگزاکلرید) برای درمان عفونت‌های جلدی با مایت یا شپش و همچنین به عنوان یک حشره‌کش در کشاورزی به کار می‌رود. این ماده ممکن است از راه پوست جذب شود؛ اگر مقدار زیادی از آن استفاده شود، عوارضی نظیر دیسکراسی‌های خونی یا تشنج ممکن است رخ دهد. **کروتامیتون**^۸ یک کشنده گال با کمی اثر ضد خارش است، که می‌تواند به عنوان جایگزین لیندان به کار رود. بیش‌حساسیتی تماسی ممکن است ایجاد شود. **پرمترین**^۹ به صورت موضعی در درمان شپش و گال به کار می‌رود، و عوارض جانبی آن شامل سوختگی گذرا، احساس

پوست قبل از خون‌گیری به کار می‌رود. ترکیب ید و پوئیدون (**پوئیدین - ایودین** [بتادین]) بویژه برای ضدعفونی کردن پوست قبل از جراحی به کار می‌رود، ولی این محلول ممکن است به باکتری‌های گرم منفی هوازی، آلوده شود.

اسید هیپوکلرو که از حل شدن **کلر** در آب به دست می‌آید، یک میکروب‌کش است. به همین دلیل از **کلر** و **هالازون**^۱ در تصفیه آب استفاده می‌شود. مواد آلی به کلر متصل می‌شوند و از ظهور اثرات میکروب‌کش آن جلوگیری می‌کنند. به این فرآیند، "**تقاضای کلر**"^۲ گفته می‌شود، زیرا قبل از ظهور اثر میکروب‌کش، باید میزان کلر از ظرفیت اتصال مواد آلی فراتر رود. بسیاری از فرآورده‌های کلر برای تصفیه آب، تمام باکتری‌ها یا کیست‌های آمیبی را نابود نمی‌کنند.

هیپوکلریت سدیم جزء فعال سفیدکننده‌های خانگی است که محلول ۱۰:۱ آن توسط محققین برای ضدعفونی کردن قطرات خون که ممکن است حاوی HIV یا HBV باشد، توصیه شده است.

پ) مواد اکسیدکننده

پراکسید هیدروژن اثر میکروب‌کش کوتاه مدت دارد که حاصل آزادسازی اکسیژن مولکولی است. این ماده به عنوان یک دهان‌شویه، برای پاک کردن زخم‌ها، و برای ضدعفونی کردن لنزهای تماسی استفاده می‌شود. **پرمنگنات پتاسیم** یک ماده باکتری‌کش مؤثر است، ولی ایراد آن، قهوه‌ای شدن دائمی پوست و لباس است.

ت) فلزات سنگین

جیوه و **نقره** پروتئین‌ها را رسوب می‌دهند و گروه‌های سولفیدریل آنزیم‌ها را غیرفعال می‌کنند، لیکن به دلیل سمیت، به ندرت استفاده می‌شوند. ترکیبات آلی جیوه، مانند **نیترومرسول**^۳ و **تیمروسال**^۴، اغلب موجب واکنش‌های بیش‌حساسیتی می‌شوند، ولی هم‌چنان به عنوان نگهدارنده در واکسن‌ها، آنتی‌توکسین و سرم‌های ایمنی به کار می‌روند. **مربرومین**^۵ یک ضدعفونی‌کننده ضعیف است که رنگ قرمز ملایم را ایجاد می‌کند. در گذشته، **نیترات نقره** برای پیشگیری از عفونت گونوکوکی چشم نوزادان به کار می‌رفت، ولی امروزه از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی به جای آن استفاده

- | | |
|----------------|--------------------|
| 1- Halazone | 2- Chlorine demand |
| 3- Nitromersol | 4- Thimerosal |
| 5- Merbromin | 6- Triclocarban |
| 7- Lindane | 8- Crotamiton |
| 9- Permethrin | |

بستری و تجویز داخل وریدی آمپی‌سیلین و جنتامایسین آغاز می‌شود.

۲. کدام جمله در رابطه با این بیمار صحیح‌تر است؟

الف) یک داروی ضدبی‌هوازی‌ها باید در این بیمار تجویز شود.

ب) کشت به تشخیص کمک نخواهد کرد، زیرا احتمالاً یک عفونت مختلط است.

ج) برای درمان تجربی سپسیس شکم باید همواره از یک سفالوسپورین نسل سوم استفاده کرد.

د) رنگ‌آمیزی گرم خون می‌تواند عامل مسبب این عفونت را مشخص کند.

ه) ترکیبی از آمپی‌سیلین و جنتامایسین، پوشش خوبی علیه تمام پاتوژن‌های احتمالی می‌باشد.

۳. اگر پزشک بخواهد مترونیدازول را به رژیم آنتی‌بیوتیک این بیمار بیافزاید:

الف) آمپی‌سیلین باید قطع شود.

ب) این رژیم آنتی‌بیوتیکی می‌تواند استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین را پوشش دهد.

ج) جنتامایسین باید قطع شود.

د) مترونیدازول را نباید از راه وریدی تجویز کرد.

ه) باید بیمار را از لحاظ ابتلاء به کاندیدیاز تحت‌نظر بگیرد.

۴. کدام یک از داروهای زیر برای درمان موضعی گال و پدیکولوز به کار می‌رود؟

الف) پراکسید بنزوئیل

ب) کلرهگزیدین

ج) لیندان

د) پرمترین

ه) سیلور سولفادیازین

۵. نمک‌های متتامین به عنوان ضد عفونی‌کننده ادرار به کار می‌روند. چرا این داروها تأثیر سیستمیک ضدباکتری ندارند؟

الف) فقط در pH ادراری پایین به فرمالدئید تبدیل می‌شوند.

ب) آنزیم‌های کبدی این داروها را به سرعت متابولیزه

سوزش و خارش هستند. مالاتیون^۱ مهارکننده کولین‌استراز ارگانوفسفات است که به صورت موضعی در درمان شپش به کار می‌رود.

ه) سورفاکتانت‌های کاتیونی

کلرید بنزالکونیوم^۲ و کلرید ستیل‌پیریدینیوم^۳ به عنوان ضد عفونی‌کننده برای ابزار جراحی و سطوح مختلف (مانند کف زمین یا نیمکت) به کار می‌روند. با توجه به این که این مواد علیه اکثر باکتری‌ها و قارچ‌ها فعال هستند و تحریک‌کننده نیستند، به عنوان ضد عفونی‌کننده پوست به کار رفته‌اند. با این حال، وقتی بر روی پوست به کار می‌روند، صابون‌ها و کاتیون‌های چندظرفیتی می‌توانند اثر آنها را خنثی کنند. CDC مصرف کلرید بنزالکونیوم و ترکیبات چهارظرفیتی مشابه را بر روی پوست توصیه نمی‌کند، زیرا مواردی از شیوع عفونت در اثر رشد باکتری‌های گرم منفی (مانند پseudomonas) در چنین محلول‌هایی گزارش شده است.

سوالات

۱. کاربرد کدام یک از مواد زیر به عنوان یک سورفاکتانت

کاتیونی ضد عفونی‌کننده پوست ممکن است عفونت با باسیل‌های گرم منفی را ایجاد کند؟

الف) اسید استیک

ب) کلرید بنزالکونیوم

ج) لیندان

د) هگزاکلروفن

ه) تیمروزال

۲-۳: یک زن جوان به دلیل درد شدید شکم به مدت ۲ روز، به اورژانس مراجعه کرده است. درد به ربع تحتانی راست انتشار یافته و با تهوع، استفراغ و تب همراه است. در اورژانس، فشارخون ۸۵/۴۵ mmHg، نبض ۱۲۰ بار در دقیقه، و درجه حرارت ۴۰°C است. شکم بیمار مانند یک تخته سفت است و تندرns منتشر وجود دارد. در بررسی آزمایشگاهی، تعداد گلبول‌های سفید ۲۰,۰۰۰/μL و کراتینین ۱/۵ mg/dL است. پس از رادیوگرافی شکم، تشخیص اولیه سپسیس شکم، احتمالاً در اثر پارگی روده، مطرح می‌شود. پس از فرستادن نمونه‌های مناسب به آزمایشگاه برای کشت، بیمار

می‌کنند.

ج) بیش از ۹۸٪ این داروها به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شوند.

د) بعد از مصرف خوراکی، به گردش خون جذب نمی‌شوند. ه) ترشح توبولی فعال دارند.

۶. کدام یک از جملات زیر در رابطه با عملکرد ضد میکروبی مواد صحیح نیست؟

الف) مترونیدازول علیه کلسترییدیوم دیفیسیل فعال است.

ب) عفونت گونوکوکی چشم نوزادان را می‌توان با نیترات نقره پیشگیری کرد.

ج) پلی میکسین‌ها به عنوان پاک‌کننده‌های (دترژان) کاتیونی، غشاء سلولی باکتری‌ها را تخریب می‌کنند.

د) مقاومت به نیتروفورانتوئین به سرعت ظاهر می‌شود و مقاومت متقاطع با سولفونامیدها وجود دارد.

ه) اسید سالیسیلیک موضعی، اثر ضد درماتوفیت دارد.

۷. کدام یک از ضد عفونی‌کننده‌های زیر به التیام زخم کمک می‌کند؟

الف) کلرید بنزالکونیوم

ب) کلرهگزیدین

ج) هگزاکلروفن

د) فنول

ه) هیچ‌کدام

۸. یک مرد ۲۲ ساله مبتلا به سوزاک، باید علاوه بر سفیکسیم، داروی دیگری برای درمان اورتریت احتمالی ناشی از *C. trachomatis* دریافت کند. کدام یک از داروهای زیر برای اورتریت غیر گونوکوکی مفید نیست؟

الف) آزیترومایسین

ب) سیپروفلوکساسین

ج) اریترومایسین

د) نیتروفورانتوئین

ه) تتراسیکلین

۹. یک بیمار مبتلا به ایدز، عیار بسیار بالایی از RNA ویروسی دارد. در حالی که پرستار از بیمار نمونه خون می‌گیرد، سرنگ ناگهان به زمین می‌افتد و کف اتاق که منافذی دارد، آلوده می‌شود. بهترین اقدام کدام است؟

الف) کف اتاق را باید با محلول ۱۰٪ سفیدکننده خانگی شست.

ب) کف اتاق را باید با آب و صابون شست.

ج) بخش آلوده کف اتاق باید کاملاً تعویض شود.

د) کف اتاق را باید با محلول پرمنگنات پتاسیم شست.

ه) پس از بستن در اتاق، آلودگی‌زدایی با اکسید اتیلن لازم است.

۱۰. اگر این دارو در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیه تجویز شود، احتمال نوروپاتی افزایش می‌یابد. این دارو در افراد مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز می‌تواند همولیز حاد را ایجاد کند. این دارو کدام است؟

الف) کلرهگزیدین

ب) هالازون

ج) متنامین

د) مترونیدازول

ه) نیتروفورانتوئین

پاسخ‌ها

۱. پسودومونا و سایر باکتری‌های گرم منفی، در پی استفاده از سورفاکتانت‌های کاتیونی مانند بنزالکونیوم و ستیل پیریدینیوم کلرید، ممکن است عفونت‌هایی را ایجاد کنند که علت آن تاحدودی، تشکیل یک لایه نازک بر روی پوست است که میکروارگانیسم‌ها می‌توانند در زیر آن زنده بمانند. به علاوه، برخی باسیل‌های گرم منفی می‌توانند در محلول‌های حاوی نمک بنزالکونیوم رشد کنند. هم‌چنین باکتری‌ها ممکن است در محلول بتادین رشد کنند. پاسخ گزینه "ب" است.

۲. سپسیس شکمی معمولاً یک عفونت مختلط است. شایع‌ترین ارگانیسم‌های مسبب آن عبارتند از *B. fragilis*، انتروباکتریاسه و انتروکوک فکالینس یک رژیم آنتی‌بیوتیکی شامل آمپی‌سیلین و جنتامایسین نمی‌تواند باکتری‌ها را از بین ببرد. درمان تجربی در این بیمار باید حاوی یک داروی مؤثر علیه این ارگانیسم باشد (مانند مترونیدازول، سفوکسیتین، سفوتتان، کلیندامایسین). پاسخ گزینه "الف" است.

۳. اضافه شدن عفونت قارچی (بویژه کاندیدا آلبیکانس) در جریان درمان با مترونیدازول شایع است. در اکثر موارد سپسیس شکمی، مترونیدازول از راه انفوزیون آهسته داخل وریدی تجویز می‌شود. تجویز آمپی‌سیلین و

را به تعویق می‌اندازند. به طور کلی، شستشوی خراشیدگی و زخم سطحی با آب و صابون، دقیقاً به همان اندازه مواد ضد عفونی‌کننده موضعی مؤثر است و اثر مخرب کمتری دارد. فنول تنها برای ضد عفونی اجسام بی‌جان به کار می‌رود. پاسخ گزینه "ه" است.

۸. عفونت ادراری ناشی از *C. trachomatis* را می‌توان با هر یک از این داروها (به جز نیتروfurانتوئین) درمان کرد. نیتروfurانتوئین علیه بسیاری از باکتری‌های مسبب عفونت‌های ادراری (به جز pseudomonas آئروژینوزا و پروتئوس) مؤثر است. پاسخ گزینه "د" است.

۹. سفیدکننده‌های خانگی حاوی هیپوکلریت سدیم هستند. محلول ۱۰٪ آنها می‌تواند آلودگی کف اتاق را که ناشی از قطره خون حاوی HIV بوده، برطرف کند. محلول هیپوکلریت سدیم، علاوه بر HIV می‌تواند سایر ویروس‌ها (از جمله HBV) را نابود کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. همولیز حاد در افراد مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز ممکن است در پی مصرف داروهای اکسیدکننده، از جمله داروهای ضد مالاریا، سولفونامیدها و نیتروfurان‌ها رخ دهد. پلی‌نوروپاتی‌های شدید ممکن است در پی مصرف نیتروfurانتوئین روی دهد. احتمال بروز این عوارض در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی بیشتر است. پاسخ گزینه "ه" است.

جنتامایسین باید تا زمانی که عفونت کنترل گردد، ادامه یابد (و سپس جراحی انجام شود). مترونیدازول نمی‌تواند استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین را پوشش دهد. ترکیب آمپی‌سیلین، جنتامایسین و مترونیدازول پوشش دارویی مناسبی برای استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین محسوب نمی‌شود. پاسخ گزینه "ه" است.

۴. از میان داروهای این فهرست، هم لیندان و هم پرمترین برای درمان گال و پدیکولوز مؤثر هستند. نگرانی‌هایی در رابطه با جذب سیستمیک لیندان وجود دارد که می‌تواند عوارض عصبی و کبدی را ایجاد کند. خوردن اتفاقی لیندان توسط اطفال، به تشنج منجر می‌گردد. پاسخ گزینه "د" است.

۵. متنامین در pH کمتر از ۵/۵ فرمالدئید آزاد می‌کند که اثر ضدباکتری دارد. این pH در هیچ ناحیه‌ای از بدن (به جز ادرار) حاصل نمی‌شود. گاه اسید آسکوربیک به همراه نمک‌های متنامین تجویز می‌شود تا pH پایین ادرار را تضمین کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۶. وقتی نیتروfurانتوئین به عنوان یک ضد عفونی‌کننده ادرار به کار می‌رود، مقاومت دارویی بسیار آهسته ظاهر می‌گردد. مقاومت متقاطع بین این دارو و سایر داروهای ضد عفونت ادراری وجود ندارد. پاسخ گزینه "د" است.

۷. در حال حاضر، هیچ ماده ضد عفونی‌کننده‌ای برای تسریع التیام زخم در دسترس نیست و اکثر این موارد، التیام زخم

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- کاربردهای بالینی مترونیدازول، ویژگیهای فارماکوکینتیک و عوارض آن را برشمارید.
- کاربردهای بالینی موپیروسین و پلی‌میکسین‌ها را برشمارید.
- مواد ضد عفونی کننده ادرار و عوارض جانبی آنها را شرح دهید.
- ترکیبات پلشت‌بر و ضد عفونی کننده را نام ببرید و مزایا و اشکالات آنها را توضیح دهید.

جدول خلاصه دارویی: آنتی بیوتیک‌های متفرقه

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی و فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
نیتروایمیدازول‌ها				
مترونیدازول تینیدازول	اختلال در انتقال الکترون	باکتری کش بر علیه بی‌هوازی‌ها و تک‌یاخته‌های معین	عفونت‌های ناشی از باکتری‌های بی‌هوازی و کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، تجویز خوراکی و وریدی، پاکسازی کبدی تینیدازول: نیمه عمر طولانی‌تر	ناراحتی گوارشی، احساس طعم فلزی، نوروپاتی، واکنش شبه‌دی‌سولفیرام با الکل
ضد عفونی‌کننده‌های ادراری				
نیتروفوران‌توئین نمک‌های (نیتروفوران‌توئین)، در متتامین	نشان مشخص (نیتروفوران‌توئین)، در ادرار فرمالدئید تشکیل می‌دهد (متتامین).	باکتری کش یا باکتریواستاتیک	خوراکی، سطوح خونی پایین، سطوح ادراری بالا، پیشگیری و درمان عفونت‌های ساده، ادراری، متتامین برای سرکوب عفونت‌های ادراری به کار می‌رود.	ناراحتی گوارشی، نوروپاتی (نیتروفوران‌توئین)
آنتی‌سپتیک‌های دیگر				
الکل‌ها، کلرهاییدین، هالوژن‌ها، ترکیبات آمونیوم چهارگانه	دئاتوره کردن پروتئین‌ها و غشاهای سلولی	باکتری کش	استفاده سطحی روی بافت‌ها و وسایل	خراش، درماتیت
ضد عفونی‌کننده‌ها				
آلدئیدها ترکیبات پروکسیژن	دئاتوره کردن پروتئین‌ها در تمام سلولهای زنده، اسپورها	باکتری کش	برای استریل کردن وسایل به کار می‌روند	درماتیت، خراش (irritation)

کاربردهای بالینی آنتی بیوتیک‌ها

الف) درمان آنتی بیوتیکی تجربی

منظور از درمان تجربی با آنتی بیوتیک، آغاز درمان با آنتی بیوتیک قبل از شناسایی علت اختصاصی عفونت و براساس ظن پزشک در رابطه با عفونتی است که به درمان فوری نیاز دارد. قبل از آغاز چنین درمانی، اقدامات لازم عبارتند از تشخیص بالینی عفونت میکروبی، تهیه نمونه‌ها برای بررسی آزمایشگاهی، مطرح کردن یک تشخیص میکروبیولوژیک، اتخاذ تصمیم در رابطه با ضرورت آغاز درمان قبل از حصول نتایج آزمایشگاهی، و در نهایت، انتخاب دارو (یا داروهای) بهینه. هر سال فهرست‌هایی از آنتی بیوتیک‌های انتخابی برای عوامل میکروبی مختلف منتشر می‌شود. چنین فهرست‌هایی می‌تواند راهنمای مفیدی برای درمان تجربی براساس تشخیص میکروبیولوژیک احتمالی باشد. در جدول‌های ۱-۵۱ و ۲-۵۱، داروهای انتخابی و داروهای جایگزین برای عوامل میکروبی شایع ذکر شده است.

ب) اصول درمان آنتی بیوتیکی

درمان آنتی بیوتیکی برای مواردی که تشخیص عفونت تأیید شده، تابع اصول زیر است:

۱. **تست حساسیت** — نتیجه این تست، حساسیت ارگانیزم به دارو را تأیید می‌کند. این نتیجه معمولاً **حداقل غلظت مهارکننده (MIC)** یک دارو را جهت مقایسه با سطح خونی یا بافتی پیش‌بینی می‌کند. دو روش متداول برای تعیین حساسیت عبارتند از: انتشار صفحه‌ای (Kirby-Bauer) و رقیق کردن آبگوشت broth. در مورد عفونت‌های شدید ناشی از برخی باکتریها (مانند کوکسی‌های گرم مثبت،

H. influenzae)، از یک تست مستقیم برای بتالاکتاماز می‌توان بهره گرفت تا آنتی بیوتیک مناسب انتخاب شود.

۲. **غلظت خونی دارو** — وقتی از داروهای استفاده می‌شود که شاخص درمانی پایینی دارند (مانند آمینوگلیکوزیدها، وانکومايسين) یا وقتی که کشف علت پاسخ بالینی ضعیف به یک دارو مدنظر باشد، اندازه‌گیری غلظت خونی دارو می‌تواند مفید باشد.

۳. **عیار سرمی باکتری‌کش** — در برخی عفونت‌ها که دفاع میزبان نقش ناچیزی در درمان دارد، تخمین عیار سرمی باکتری‌کش می‌تواند انتخاب مناسب دارو و دوز آن را تأیید کند. رقت‌های متوالی سرم با مقادیر استاندارد از عامل بیماری‌زا که از بیمار جدا شده، در محیط مناسب نگهداری می‌شود؛ نابود شدن باکتری‌ها در رقت ۸ : ۱ می‌تواند رضایت‌بخش باشد.

۴. **روش تجویز** — درمان تزریقی در اکثر عفونت‌های میکروبی خطرناک ترجیح داده می‌شود. کلرامفنیکل، فلوروکینولون‌ها و تری متوپریم - سولفامتوکسازول ممکن است از راه خوراکی مؤثرتر باشند.

۵. **پایش پاسخ به درمان** — پاسخ بیمار به درمان، باید از لحاظ بالینی و میکروبیولوژی زیرنظر گرفته شود تا ظهور مقاومت یا اضافه شدن عفونت مشخص گردد. مدت درمان مورد نیاز به عامل بیماری‌زا (مثلاً درمان طولانی‌تر برای عفونت‌های قارچی یا مایکوباکتریایی لازم است)، محل عفونت (مثلاً اندوکاردیت و استئومیلیت به درمان

واژه‌های کلیدی

پیشگیری آنتی‌بیوتیکی	تجویز آنتی‌بیوتیکها برای کاهش خطر عفونت.
درمان ترکیبی آنتی‌بیوتیکی	تجویز همزمان دو یا چند آنتی‌بیوتیک برای افزایش کارایی علیه میکروارگانیسمها.
درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی (حدسی)	آغاز درمان دارویی قبل از شناسایی یک پاتوژن اختصاصی.
حداقل غلظت مهارکننده (MIC)	تخمین حساسیت دارویی پاتوژنها برای مقایسه سطوح خونی یا بافتی.
اثر متعاقب آنتی‌بیوتیک (PAE)	اثر ضدباکتری که بعد از کاهش غلظت دارو به کمتر از حداقل غلظت مهارکننده، ادامه می‌یابد.
تست حساسیت	روشهای آزمایشگاهی برای تعیین حساسیت پاتوژن به آنتی‌بیوتیکها.

جدول ۱-۵۱. نمونه‌هایی از درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی براساس علت میکروبی^a.

Pathogen	Drug(s) of First Choice	Alternative Drugs
<i>Enterococcus</i> spp	Ampicillin +/- gentamicin	Vancomycin +/- gentamicin
<i>S aureus</i> or <i>epidermidis</i>		
Methicillin-susceptible	Nafcillin	Cephalosporin, clindamycin, fluoroquinolone, imipenem
Methicillin-resistant	Vancomycin +/- gentamicin +/- rifampin	Daptomycin, minocycline, linezolid, streptogramins, tigecycline
<i>S pneumoniae</i>		
Penicillin-susceptible	Pen G, amoxicillin	Cephalosporin, clindamycin, fluoroquinolone, macrolide, TMP-SMZ
Penicillin-resistant	Vancomycin + ceftriaxone or cefotaxime +/- rifampin	Linezolid, streptogramins, third-generation fluoroquinolone
<i>N gonorrhoeae</i>	Ceftriaxone, cefixime	Spectinomycin, azithromycin
<i>N meningitidis</i>	Penicillin G	Third-generation cephalosporin, chloramphenicol
<i>M catarrhalis</i>	Cefuroxime, TMP-SMZ	Amoxicillin-clavulanate, third-generation fluoroquinolone, macrolide
<i>C difficile</i>	Metronidazole	Vancomycin, bacitracin, fidaxomicin
<i>C trachomatis</i>	Azithromycin or tetracycline	Clindamycin, ofloxacin
<i>C pneumoniae</i>	Erythromycin or tetracycline	Clarithromycin, azithromycin
<i>T pallidum</i>	Penicillin G	Doxycycline, ceftriaxone, azithromycin

^aBased on various sources of treatment guidelines (USA) available in March 2015.

پ) عوامل مؤثر بر تجویز آنتی‌بیوتیک

۱. تأثیر باکتری‌کش در مقایسه با تأثیر باکتریوستاتیک — آنتی‌بیوتیک‌های باکتریوستاتیک عبارتند از: کلیندامایسین، ماکرولیدها، سولفونامیدها و تتراسیکلین‌ها. در مورد این داروها، غلظت لازم برای مهار رشد باکتری‌ها، بسیار کمتر از غلظتی است که باکتری‌ها را می‌کشد. آنتی‌بیوتیک‌های باکتری‌کش عبارتند از: آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتام‌ها، فلوروکینولون‌ها، مترونیدازول، اکثر داروهای ضدمایکوباکتری، استرپتوگرامین‌ها و وانکومایسین. در مورد این داروها، تفاوت ناچیزی بین غلظت مهارکننده رشد و غلظت کشنده باکتری‌ها وجود دارد. برای درمان اندوکاردیت و مننژیت و در افراد مبتلا

طولانی‌تر نیاز دارند) و سلامت دستگاه ایمنی بیمار بستگی دارد.

۶. شکست درمان آنتی‌بیوتیکی — پاسخ بالینی یا میکروبیولوژیک ناکافی به درمان آنتی‌بیوتیکی ممکن است ناشی از خطای آزمایشگاه، مشکلاتی در رابطه با دارو (مانند انتخاب غلط، نفوذ ناکافی به بافت، دوز ناکافی)، مسائلی در رابطه با بیمار (اختلال در دستگاه دفاعی میزبان، عدم تخلیه آبسه) یا مربوط به عامل بیماری‌زا (مقاومت، اضافه‌شدن عفونت) باشد.

جدول ۲-۵۱. نمونه‌های بیشتر در مورد درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی براساس علت میکروبی^a

Pathogen	Drug(s) of First Choice	Alternative Drugs
<i>Bacteroides</i>	Metronidazole	Carbapenems, penicillins + beta-lactamase inhibitor, chloramphenicol
<i>Campylobacter jejuni</i>	Macrolide	Fluoroquinolone, tetracycline
<i>Enterobacter spp</i>	Carbapenem, TMP-SMZ	Aminoglycoside, cefepime, fluoroquinolone, third-generation cephalosporin
<i>E coli</i>	Cephalosporin (first- and second-generation), TMP-SMZ	Many penicillins +/- beta-lactamase inhibitor, fluoroquinolones, aminoglycosides
<i>K pneumoniae</i>	Cephalosporin (first- or second-generation), TMP-SMZ	Aminoglycoside, fluoroquinolones
<i>P mirabilis</i>	Ampicillin	Cephalosporins, penicillins + beta-lactamase inhibitor, aminoglycosides, TMP-SMZ, fluoroquinolones
<i>Proteus-indole positive</i>	Cephalosporin (first- or second-generation), TMP-SMZ	Carbapenems, penicillins + beta-lactamase inhibitor, aminoglycosides, fluoroquinolones
<i>S typhi</i>	Ceftriaxone or fluoroquinolone	Chloramphenicol, TMP-SMZ, ampicillin
<i>Serratia spp</i>	Carbapenem	Aminoglycoside, third-generation cephalosporin, fluoroquinolone, TMP-SMZ
<i>Shigella spp</i>	Fluoroquinolone	Azithromycin, TMP-SMZ, ampicillin, ceftriaxone

^aBased on various sources of treatment guidelines (USA) available in March 2015.

آنتی‌بیوتیک یکی دیگر از علل کارآیی بالینی تجویز یک بار در روز آمینوگلیکوزیدهاست و در اثربخشی بالینی فلوروکینولون‌ها نیز دخیل است.

۲. مکانیسم‌های حذف دارو - تغییر عملکرد کلیوی و کبدی - و استفاده از دیالیز - می‌تواند بر فارماکوکینتیک آنتی‌بیوتیک‌ها اثر گذارد و ممکن است تعدیل دوز را ضروری سازد. مکانیسم‌های حذف آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف در جدول ۳-۵۱ ذکر شده است. در آنوری (کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۱ mL/min)، نیمه‌عمر حذفی داروهایی که از راه کلیه دفع می‌شوند، به شدت افزایش می‌یابد و معمولاً کاهش قابل توجه دوز دارو لازم می‌شود. اری‌ترومایسین، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، ریفامپین و کتوکونازول استثنائات مهمی هستند که تغییر دوز آنها در نارسایی کلیوی لازم نیست. داروهایی که در آسیب کلیوی ممنوع هستند شامل سیدوفوویر، نالیدیکسیک اسید، سولفونامیدهای طولانی‌اثر و تتراسیکلین‌ها می‌باشند. تنظیم دوز در بیماران مبتلا به آسیب کبدی برای داروهایی مانند آمپرناویر، کلرامفنیکل،

به اختلال در مکانیسم‌های دفاعی، بویژه در بیماران مبتلا به ضعف ایمنی، داروهای باکتری‌کش برای درمان عفونت‌ها ترجیح داده می‌شوند.

برخی از داروهای باکتری‌کش (آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون‌ها) وابسته به غلظت هستند. بالا بردن حداکثر غلظت خونی این داروها، سرعت و شدت اثر باکتری‌کش آنها را افزایش می‌دهد. این یکی از علل کارآیی بالینی دوز بالا و یک بار در روز آمینوگلیکوزیدها می‌باشد. اثر سایر داروهای باکتری‌کش (بتالاکتام‌ها، وانکومایسین) وابسته به زمان است. اثر باکتری‌کش این داروها مستقل از غلظت داروست و فقط زمانی ادامه می‌یابد که غلظت خونی آنها بالاتر از حداقل غلظت باکتری‌کش (MBC) باشد.

هرگاه مهار رشد باکتری‌ها بعد از افت غلظت خونی آنتی‌بیوتیک ادامه یابد، به آن اثر متعاقب آنتی‌بیوتیک^۱ (PAE) گفته می‌شود. علت این اثر ناشناخته است، اما چند مکانیسم پیشنهاد شده، از جمله فاصله زمانی که باکتری‌ها برای ساخت آنزیم‌ها و اجزاء سلولی جدید نیاز دارند، احتمال بقاء آنتی‌بیوتیک در محل هدف، و افزایش حساسیت باکتری‌ها به فاگوسیتوز و سایر مکانیسم‌های دفاعی شامل تقویت لکوسیتی متعاقب آنتی‌بیوتیک. اثر متعاقب

1- postantibiotic effect

جدول ۳-۵۱. حذف آنتی‌بیوتیک‌های پر مصرف.

Mode of Elimination	Drugs or Drug Groups
Renal	Acyclovir, aminoglycosides, amphotericin B, most cephalosporins, fluconazole, fluoroquinolones, penicillins, sulfonamides, tetracyclines (except doxycycline), TMP-SMZ, vancomycin
Hepatic	Amphotericin B, ampicillin, cefoperazone, chloramphenicol, clindamycin, erythromycin, isoniazid, most azoles (not fluconazole), nafcillin, rifampin
Hemodialysis	Acyclovir (and most antiviral agents), aminoglycosides, cephalosporins (not cefonicid, cefoperazone, ceftriaxone), penicillins (not nafcillin), sulfonamides

۱. تنظیم دوزاز ممکن است لازم باشد، در بعضی از موارد داروها ممکن است ممنوع باشد، در بیماران با آسیب کبدی و کلیوی.

همراه دیورتیک‌های قوس هنله، وانکومايسين يا سيس‌پلاتين تجویز شوند. چندین تداخل دارویی با سولفونامیدها، به واسطه رقابت بر سر اتصال به پروتئین‌های پلاسمايي وجود دارد، از جمله هیپوگلیسمی شدید با سولفونیل‌اورها و تشدید هیپوپروترومبینی با وارفارین. واکنش شبه دی‌سولفیرام به اتانول، با مترونیدازول، با تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، و با چند سفالوسپورین روی می‌دهد (فصل ۴۳). اریترومايسين متابولیسم کبدی برخی داروها، از جمله کلوزایین، لیدوکائین، لوراتادین، فنی‌توئین، کینیدین، سیلدنافیل، تتوفیلین و وارفارین را مهار می‌کند. کتوکونازول متابولیسم کافئین، کاربامازین، سیکلوسپورین، مهارکننده‌های HMG - CoA ردوکتاز، متادون، داروهای خوراکی ضدبارداری، فنی‌توئین، سیلدنافیل، وراپامیل و زیدوودین را مهار می‌کنند. دیگر آژول‌های ضد قارچ مهارکننده‌های ضعیف متابولیسم داروها هستند.

ریفامپین یک القاکننده آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو است که سطح پلاسمايي دیگوکسین، کتوکونازول، داروهای خوراکی ضدبارداری، پروپرانولول، کینیدین، داروهای ضد رتروویروسی مختلف و وارفارین را کاهش می‌دهد.

ت) تجویز هم‌زمان آنتی‌بیوتیک‌ها

تجویز هم‌زمان چند آنتی‌بیوتیک ممکن است در شرایط مختلف بالینی لازم باشد:

۱. شرایط اورژانس - در عفونت‌های شدید (مانند سپسیس

کلیندامایسین، اریترومايسين، ایندیناویر، مترونیدازول و تیگسیکلین لازم است. دیالیز (بویژه همودیالیز) ممکن است سطح پلاسمايي بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها را به شدت کاهش دهد؛ تجویز دوزهای مکمل چنین داروهایی که به واسطه همودیالیز از خون خارج می‌شوند، پس از انجام دیالیز ممکن است لازم باشد. داروهایی که توسط همودیالیز از خون برداشته نمی‌شوند، عبارتند از: آمفوتریسین B، سفونیسید، سفوپرازون، سفتریاکسون، اریترومايسين، نفسیلین، تتراسیکلین‌ها و وانکومايسين.

۳. بارداری و نوزادان - تجویز آنتی‌بیوتیک در دوران بارداری و در نوزادان به توجه ویژه نیاز دارد. آمینوگلیکوزیدها (ازجمله جنتامایسین) سبب آسیب عصبی می‌شوند. تجویز تتراسیکلین‌ها می‌تواند به دیسپلازی مینای دندان و مهار رشد استخوان منجر گردد. سولفونامیدها با جداکردن بیلی‌روبین از آلبومین سرم ممکن است کرن‌ایکتروس را در نوزادان ایجاد کنند. کلرامفنیکل ممکن است سندرم شیرخوار خاکستری را ایجاد کند. سایر داروهایی که باید در دوران بارداری با احتیاط کامل تجویز شوند، عبارتند از: اکثر داروهای ضد ویروس و ضد قارچ. فلوروکینولون‌ها در دوران بارداری و در اطفال، بدلیل احتمال تأثیر نامطلوب بر صفحات رشد غضروفی توصیه نمی‌شوند.

۴. تداخلات دارویی - گاه تداخلاتی بین آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروها روی می‌دهند (فصل ۶۱). افزایش سمیت برای کلیه یا گوش، زمانی روی می‌دهد که آمینوگلیکوزیدها به

پ) افزایش برداشت دارو — افزایش نفوذپذیری به آمینوگلیکوزیدها، به دلیل تجویز هم‌زمان آنتی بیوتیک‌های مهارکننده دیواره سلولی (مانند بتالاکتام‌ها)، تأثیر هم‌افزا ایجاد می‌کند.

ث) پیشگیری آنتی بیوتیکی

اصول کلی پیشگیری آنتی بیوتیکی می‌تواند به صورت زیر خلاصه شود: (۱) پیشگیری در تمام موارد باید در جهت مقابله با یک عامل بیماری‌زای مشخص باشد؛ (۲) مقاومت نباید در حین مصرف دارو روی دهد؛ (۳) مدت پیشگیری دارویی باید محدود باشد؛ (۴) دوز درمانی متعارف باید به کار رود؛ و (۵) پیشگیری فقط در شرایطی به کار رود که کارایی دارو ثابت شده باشد.

پیشگیری‌های غیرجراحی عبارتند از: پیشگیری از عفونت‌های CMV و HSV و HIV در پرسنل درمانی، آنفلوآنزا، عفونت‌های مننگوکوکی، مالاریا و سل. در بیماران مبتلا به ایدز، پیشگیری متوجه توکسوپلاسموز و پنومونی ناشی از پنوموسیستیس جیرووکی می‌باشد. همچنین پیشگیری آنتی بیوتیکی — با تأثیر کمتر — برای زخم ناشی از گازگرفتگی حیوان یا انسان و برونشیت مزمن به کار می‌رود. بیماران مبتلا به لکونی شدید در اغلب موارد، آنتی بیوتیک برای پیشگیری از عفونت دریافت می‌کنند.

پیشگیری از عفونت‌های پس از جراحی در مواردی توصیه می‌شود که احتمال بروز عفونت (در صورت عدم تجویز آنتی بیوتیک) بیش از ۵٪ باشد. در این نوع پیشگیری، رعایت تمام اصول فوق‌الذکر ضروری است و انتخاب دارو باید به گونه‌ای باشد که محتمل‌ترین پاتوژن‌ها را پوشش دهد؛ تجویز آنتی بیوتیک را باید دقیقاً قبل از جراحی آغاز کرد و در طول جراحی ادامه داد. در اغلب موارد، یک سفالوسپورین نسل اول (مانند سفازولین) تجویز می‌شود. سفوکستین یا سفوتان، در جراحی‌هایی به کار می‌رود که خطر عفونت با باکتری‌های بی‌هوازی وجود داشته باشد. شرایطی که در آن پروفیلاکسی جراحی سودمند است (یا به صورت شایع به کار می‌رود) عبارتند از: جراحی دستگاه گوارش، خارج کردن رحم از راه واژن، جراحی سزارین، تعویض مفصل، جراحی شکستگی باز، و اقدامات دندانپزشکی در افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای یا دارای

یا مننژیت)، تجویز تجربی چند آنتی بیوتیک برای پوشش تمام پاتوژن‌های احتمالی لازم است.

۲. به تعویق انداختن مقاومت — در شرایطی که ظهور سریع مقاومت می‌تواند احتمال درمان قطعی را کاهش دهد، از تجویز هم‌زمان چند دارو استفاده می‌شود. بر این اساس، رژیم ترکیبی به ویژه در درمان سل اهمیت دارد.

۳. عفونت‌های مختلط — در برخی عفونت‌ها، چند ارگانیسم ممکن است دخیل باشند. به عنوان نمونه، عفونت صفاقی ممکن است ناشی از چندین عامل بیماری‌زا (مثلاً بی‌هوازی‌ها و کولی‌فرم‌ها) باشد؛ ترکیبی از چند دارو ممکن است برای پوشش کافی، لازم باشد. عفونت‌های جلدی در اغلب موارد در اثر مخلوطی از باکتری‌ها، قارچ‌ها یا ویروس‌ها می‌باشد.

۴. دستیابی به تأثیر هم‌افزا — استفاده از یک رژیم ترکیبی علیه یک عامل بیماری‌زا، ممکن است تأثیری بیش از یک دارو داشته باشد. نمونه‌هایی در این زمینه عبارتند از: تجویز پنی‌سیلین‌ها به همراه جنتامایسین در اندوکاردیت انتروکوکی، تجویز یک پنی‌سیلین وسیع‌الطیف به همراه یک آمینوگلیکوزید در عفونت‌های پسودومونا آئروژنوزا و تجویز آمفوتریسین B به همراه فلوسیتوزین در مننژیت کریپتوکوکی. همچنین تجویز هم‌زمان آنتی بیوتیک‌ها در عفونت‌های ناشی از S.epidermidis و پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین استفاده می‌شود (مانند وانکومایسین به علاوه ریفاپمپین). چندین مکانیسم که در ادامه بحث می‌شود ممکن است در هم‌افزایی دخیل باشد.

الف) مهار متوالی — تجویز هم‌زمان چند دارو ممکن است دو یا چند مرحله را در مسیر متابولیسم مهار کند. به عنوان نمونه، تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول مراحل مختلف را در تولید تتراهیدروفولات مهار می‌کنند.

ب) مهار آنزیم‌های غیرفعال‌کننده دارو — اسید کلانولانیک، سولباکتام و تازوباکتام، پنی‌سیلین‌ها را مهار می‌کنند و در اغلب موارد به همراه بتالاکتام‌های حساس به پنی‌سیلیناز تجویز می‌شوند.

دریچه مصنوعی قلب.

یک باکتری است. این زن بستری شده و قرار است یک داروی ضدباکتری دریافت کند.

سوالات

۱-۳: یک مرد بستری مبتلا به ایدز که تحت درمان با داروهای ضدتروویروس است، هیچ آنتی‌بیوتیکی برای پیشگیری از عفونت‌ها دریافت نمی‌کند. این بیمار به سپسیس همراه با تب دچار شده که احتمالاً ناشی از یک باسیل گرم منفی است.

۱. درمان آنتی‌بیوتیکی در این بیمار مبتلا به نقص شدید ایمنی، نباید قبل از آغاز شود.

الف) تجویز تب‌بر جهت کاهش درجه حرارت بدن
ب) شناسایی عامل بیماری‌زا توسط آزمایشگاه میکروبیولوژی

ج) حصول نتیجه رنگ‌آمیزی گرم

د) حصول نتیجه تست حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها

ه) تهیه نمونه‌های کافی برای ارسال به آزمایشگاه

۲. اگر آمیکاسین سیستمیک برای این بیمار تجویز شود،

پایش سطح سرمی دارو مفید خواهد بود، زیرا:

الف) به درون مایع مغزی - نخاعی نفوذ نمی‌کند.

ب) پنجره درمانی آن، باریک است.

ج) توسط آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام آنتاگونیزه می‌شود.

د) عوارض خونی دارد.

ه) توسط آنزیم‌های کبدی به سرعت متابولیزه می‌شود.

۳. ترکیبی از داروها در این بیمار ممکن است تجویز شود تا پوشش کافی علیه میکروارگانیزم‌های متعدد یا تأثیر

هم‌افزا حاصل گردد. کدام یک از موارد زیر می‌تواند

نمونه‌ای از هم‌افزایی آنتی‌بیوتیکی باشد؟

الف) آمفوتریسین B و فلوسیتوزین در مننژیت کریپتوکوکی

ب) تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول در عفونت‌های

کولی‌فرم

ج) ریفامپین و وانکومایسین در عفونت‌های انتروکوک

د) کاربنی‌سیلین و جنتامایسین در عفونت‌های

پسودومونایی

ه) همه موارد بالا

۴. فرض کنید پزشک در رابطه با تأثیر اختلال کلیوی بر دوز دارو در این بیمار، نگران است. کدام یک از داروهای زیر در اختلال عملکرد کلیه به تعدیل دوز نیاز ندارد؟

الف) آموکسی‌سیلین

ب) سفوپرازون

ج) سیپروفلوکساسین

د) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

ه) وانکومایسین

۵. کدام یک از داروهای زیر برای درمان عفونت‌ها در یک بیمار باردار، بی‌خطر است؟

الف) آمیکاسین

ب) آزیترومایسین

ج) سیپروفلوکساسین

د) اریترومایسین

ه) تتراسیکلین

۶-۷: یک زن ۴۸ ساله برای خارج کردن رحم از راه واژن بستری شده است. پزشک تصمیم می‌گیرد که از یک آنتی‌بیوتیک برای پیشگیری از عفونت پس از جراحی استفاده کند. سفازولین (یک سفالوسپورین نسل اول) از راه وریدی با دوز درمانی متعارف، دقیقاً قبل از جراحی آغاز می‌شود و تا زمان ترخیص بیمار ادامه می‌یابد.

۸. کدام یک از جملات زیر در رابطه با پیشگیری دارویی در

این بیمار صحیح نیست؟

الف) این دارو می‌تواند از عفونت بیمارستانی در سراسر

مدت بستری، پیشگیری کند.

ب) عوامل بیماری‌زا احتمالاً شامل باسیل‌های گرم منفی

روده‌ای، بی‌هوازی‌ها و استرپتوکوک گروه B می‌باشند.

ج) پیشگیری دارویی در این نوع جراحی مؤثر است.

د) این دارو علیه بی‌هوازی‌ها مؤثر نیست.

ه) بدون پیشگیری، احتمال عفونت پس از جراحی، بیش

از ۵٪ در شرایط بهینه است.

۹. اگر پزشک بخواهد در این بیمار جراحی کولون انجام دهد،

۴-۵: یک زن ۲۷ ساله باردار با سابقه پیلونفریت، به عفونت

شدید دستگاه تنفس فوقانی دچار شده که احتمالاً ناشی از

گزینه "ه" است.

۲. پایش سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها مهم است، زیرا آمیکاسین و دیگر آمینوگلیکوزیدها شاخص درمانی پایینی دارند؛ حتی اگر سطح پلاسمایی دارو سه تا چهار برابر MIC باشد، مسمومیت روی می‌دهد. کاهش عملکرد کلیه می‌تواند سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها را در عرض چند ساعت، به حد خطرناکی برساند. آمینوگلیکوزیدها از طریق کلیه دفع می‌شوند و سمیت کبدی ندارند. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. ترکیب چند آنتی بیوتیک در تمام موارد نمی‌تواند اثر هم‌افزا داشته باشد. با این حال، در مورد همه داروهای که به عنوان نمونه فهرست شده، ثابت شده که اگر به صورت ترکیبی به کار روند اثربخشی بهتری نسبت به وقتی که به تنهایی استفاده می‌شوند، دارند. پاسخ گزینه "ه" است.

۴. آنتی بیوتیک‌هایی که از راه متابولیسم کبدی یا ترشح صفراوی دفع می‌شوند عبارتند از: اریترومایسین، سفوپرازون، کلیندامایسین، داکسی‌سیکلین، ایزونیازید، کتوکونازول، و نفسیلین. پاسخ گزینه "ب" است.

۵. چند گروه داروهای ضد میکروبی هستند که در دوران بارداری نباید مصرف شوند از جمله آمینوگلیکوزیدها، سولفونامیدها و تتراسیکلین‌ها. ماکرولید اریترومایسین به نظر می‌رسد بی‌خطر باشد، گرچه در مطالعات بر روی حیوانات دیده شده است که کلاریترومایسین بالقوه برای جنین مضر است. پاسخ گزینه "ب" است.

۶. به جز موارد استثنا، پیشگیری آنتی بیوتیکی در جراحی، نباید بعد از عمل جراحی ادامه یابد. ادامه تجویز آنتی بیوتیک پس از جراحی، خطر اضافه شدن عفونت‌های فرصت طلب (در اثر برهم خوردن فلور میکروبی) و عوارض جانبی دارو را افزایش می‌دهد. سفازولین (یا سفوکسیتین) به عنوان جایگزین دارو(های) منتخب برای پیشگیری در اغلب اعمال جراحی برداشتن رحم بکار می‌رود. پاسخ گزینه "الف" است.

۷. سفالوسپورین‌های نسل دوم، مانند سفوکسیتین و سفوتان، بیش از سفازولین، بر باکتری‌های بی‌هوازی روده (نظیر باکترئید فراژیلیس) مؤثر هستند و گاه برای پیشگیری در جراحی‌های "کثیف" به کار می‌روند. با این حال، برای جراحی غیراورژانس روده، اکثر محققین

برای پیشگیری از عفونت، علاوه بر آماده‌سازی مکانیکی روده، تجویز کدام دارو مناسب است؟

الف) سفوکسیتین داخل وریدی

ب) سفالوسپورین نسل سوم داخل وریدی

ج) آموکسی‌سیلین خوراکی

د) سیپروفلوکساسین خوراکی

ه) نترومایسین و اریترومایسین خوراکی

۸. کدام یک از داروهای زیر، متابولیسم کبدی سایر داروها را افزایش می‌دهد؟

الف) کلاریترومایسین

ب) اریترومایسین

ج) کتوکونازول

د) ریفامپین

ه) ریتوناویر

۹. اگر آمپی‌سیلین و پیراسیلین توأمأ در درمان عفونت پسودومونا آئروژینوزا تجویز شوند، تأثیر یکدیگر را ممکن است خنثی کنند. علت این پدیده چیست؟

الف) آمپی‌سیلین با کتریوستاتیک است.

ب) آمپی‌سیلین تولید بتالاکتاماز را القا می‌کند.

ج) پیراسیلین آنزیم‌های اتولیتیک را مهار می‌کند.

د) پیراسیلین اتصال آمپی‌سیلین را به پروتئین‌های

متصل شونده به پنی‌سیلین‌ها مهار می‌کند.

ه) این دو دارو، کمپلکس نامحلول تشکیل می‌دهند.

۱۰. در بیمار مبتلا به کولیت غشای کاذب به علت کلستریدیوم دیفیسل که به مترونیدازول حساسیت دارد، کدام دارو مؤثر است؟

الف) آموکسی‌سیلین

ب) کلرامفنیکل

ج) داکسی‌سیکلین

د) لووفلوکساسین

ه) وانکومایسین

پاسخ‌ها

۱. در افراد مبتلا به عفونت‌های باکتریایی خطرناک، به تعویق انداختن درمان تا حصول گزارش آزمایشگاه توصیه نمی‌شود، اما تهیه نمونه‌های مناسب برای شناسایی عامل بیماری‌زا، قبل از تجویز دارو لازم است. پاسخ

آنتی‌بیوتیک بتالاکتام، از جمله آمپی‌سیلین، سفوکسیتین و ایمپنم، القاکننده قوی بتالاکتاماز هستند. هرگاه این القاکننده‌ها به همراه یک پنی‌سیلین قابل هیدرولیز (مانند پیراسیلین) تجویز شود، آنتاگونیسم دارویی ممکن است روی دهد. پاسخ گزینه 'ب' است.

۱۰. اختلالات فلور روده‌ای به طور شایع هنگام درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها رخ می‌دهند. کولیت غشای کاذب به دنبال مصرف بسیاری از عوامل از جمله آمپی‌سیلین و کلیندامایسین رخ می‌دهد. به منظور درمان این عارضه در بیماران حساس به مترونیدازول می‌توان از وانکومایسین استفاده نمود. پاسخ گزینه 'ه' است.

مصرف خوراکی نئومایسین به همراه یک فرمولاسیون غیرقابل جذب اریترومایسین و آماده‌سازی مکانیکی روده را ترجیح می‌دهند. در بیمار مبتلا به پارگی روده، استفاده از یک سفالوسپورین نسل دوم یا سوم مناسب‌تر است. پاسخ گزینه 'ه' است.

۸. کلاریترومایسین، کتوکونازول و اریترومایسین و ریتوناویر می‌توانند متابولیسم کبدی داروهای مختلف را مهار کنند. ریفامپین یک القاکننده آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو است. پاسخ گزینه 'د' است.

۹. باسیل‌های گرم منفی نظیر انتروباکتر و پseudomona آئروژینوز، بتالاکتامازهای قابل القا دارند. چند

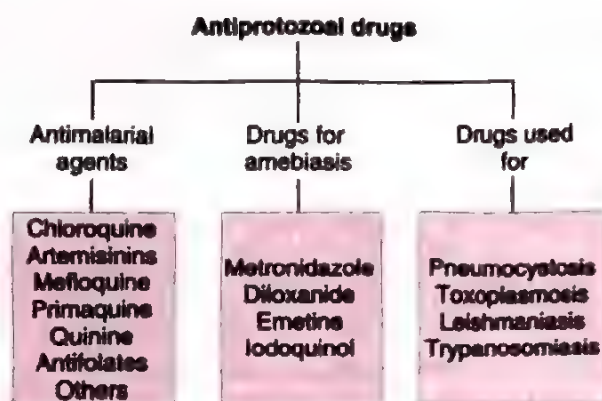
اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- اقداماتی را که قبل از آغاز درمان تجربی با آنتی‌بیوتیک‌ها لازم است، نام ببرید.
- دلایل اهمیت تست حساسیت و اندازه‌گیری سطح سرمی داروهای مهم در درمان بسیاری از عفونت‌ها را توضیح دهید.
- آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی برای درمان عفونت‌های ناشی از باکترئید فراژلیس، ارگانیسیم‌های آتیبیک (کلامیدیا، میکوپلاسما)، انتروکوکها، گنوکوکها، پنوموکوکها، و استافیلوکوکها (شامل استرپتوکوک پنومونیة مقاوم به پنی‌سیلین و استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین)، و تریونما پالیدوم را برشمارید.
- آنتی‌بیوتیک‌هایی را که تعدیل دوز آنها در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی، لازم است، نام ببرید.
- علت استفاده هم‌زمان از چند آنتی‌بیوتیک و مکانیسم‌های دخیل در هم‌افزایی دارویی را بیان کنید.
- اصول پیشگیری آنتی‌بیوتیکی و نمونه‌هایی از آن را در جراحی و شرایط غیرجراحی ذکر کنید.

داروهای ضد تک یاخته

بیماریهای ناشی از تک یاخته‌ها یک تهدید بزرگ در سراسر جهان هستند. در این فصل، داروهای ضد مالاریا، آمیباز، توکسوپلاسموز، پنوموسیستوز، تریپانوزومیاز، و لشمانیاز شرح داده می‌شوند.



داروهای مالاریا

می‌کنند.

داروهای مورد استفاده در درمان مالاریا در جدول ۱-۵۲ نشان داده شده‌اند.

الف) کلروکین^۱

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک — کلروکین یک مشتق ۴-آمینوکینولین است. این دارو از راه خوراکی به سرعت جذب و در سراسر بدن توزیع می‌شود و حجم توزیع بسیار بالایی دارد. آنتی‌اسیدها می‌توانند جذب خوراکی دارو را کاهش دهند. بخش اعظم کلروکین بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود.

۲. مکانیسم اثر — کلروکین در واکوئول غذایی پلاسمودیوم تجمع می‌یابد و از پلیمریزاسیون هم (فرآورده

مالاریا یکی از شایع‌ترین بیماریها در جهان و از علل مهم مرگ و میر می‌باشد. گونه‌های مختلف پلاسمودیوم که انسان را آلوده می‌کنند (*P. malariae*, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*)، یک چرخه را در کبد و سپس در اریتروسیتها می‌گذرانند. *P. malariae* و *P. falciparum* فقط یک بار به سلولهای کبدی حمله می‌کنند. سایر گونه‌ها یک مرحله کبدی نهفته دارند که مسؤول عفونت راجعه و عود عفونت است. شیزونت‌کش‌های بافتی اولیه (مانند پریماکین)، شیزونت‌ها را در کبد بلافاصله بعد از آغاز عفونت می‌کشند، در حالی که شیزونت‌کش‌های خونی (مانند کلروکین، کینین، آرتیمیسین)، فقط انگل‌های داخل اریتروسیت‌ها را می‌کشند. داروهای اسپورکشی (پروگوانیل، پیریمتامین) از اسپوروگونی و تکثیر در پشه پیشگیری

1- chloroquine

جدول ۱-۵۲. داروهایی که در درمان مالاریا به کار می‌روند.

دارو	کاربرد	عوارض و خیم
کلروکین	پیشگیری و درمان در نواحی شیوع <i>P.falciparum</i> فاقد مقاومت؛ درمان مالاریای ناشی از <i>P.ovale</i> و <i>P.vivax</i>	اختلال گوارشی، بثورات پوستی، سردرد، اختلال شنوایی و شبکیه (دوز بالا)
آرتمیسینین‌ها (Artemisinins)	درمان استاندارد تمام مالاریاهای مقاوم به کلروکین	اختلال گوارشی، به ندرت نوتروپنی، آنمی، واکنش‌های آلرژیک و [اختلال] آنزیم‌های کبدی
مفلوکین	پیشگیری و درمان در نواحی شیوع <i>P.falciparum</i> مقاوم به کلروکین	اختلال گوارشی، بثورات پوستی، سردرد، اختلال هدایت قلبی و علائم عصبی (دوز بالا)
کینین ^۱	درمان مالاریا مقاوم به چند دارو	همولیز در موارد کمبود G6PD، تب پیشاب سیاه، سینکونیزم
پریماکین	ریشه کنی مرحله کبدی <i>P.ovale</i> و <i>P.vivax</i>	اختلال گوارشی، متهموگلوبولینمی، همولیز در موارد کمبود G6PD
ضد فولات‌ها	پیشگیری و درمان مالاریای ناشی از <i>P.falciparum</i> مقاوم به چند دارو	اختلال گوارشی، همولیز، کمبود فولات، اختلال عملکرد کلیه
آتوواکون-پروگوانیل (مالارون)	پیشگیری و درمان مالاریای ناشی از <i>P.falciparum</i> مقاوم به چند دارو	اختلال گوارشی، سردرد و بثورات پوستی، کمبود فولات

۱. در اغلب موارد کینین با داکسیسکلین یا کلیندامایسین یا یک ضد فولات به کار می‌رود. کینیدین گلوکونات (وریدی) در عفونت‌های شدید یا بیمارانی که قادر به خوردن کینین نیستند، بکار می‌رود.

۴. سمیت — دوز پایین کلروکین، تحریک گوارشی، بثورات جلدی و سردرد ایجاد می‌کند. دوز بالا ممکن است ضایعات جلدی شدید، نوروپاتی محیطی، تضعیف میوکارد، آسیب شبکیه، اختلال شنوایی و سایکوز سمی ایجاد کند. به علاوه، مصرف کلروکین ممکن است زمینه را برای حملات پورفیری فراهم سازد.

ب) آرتسونات، آرتمتر، دی‌هیدروآرتمیسینین این مشتقات آرتمیسینین در واکوئل غذایی انگل متابولیزه و رادیکال‌های آزاد سمی ایجاد می‌کنند. آرتمیسینین‌ها شیزونت‌کش‌های خونی هستند که علیه پلاسمودیوم فالسیپاروم از جمله گونه‌های مقاوم به چند دارو، فعال‌اند. شکل داخل وریدی آرتسونات برای عفونت‌های شدید در

تجزیه هموگلوبین) به هموزین پیشگیری می‌کند. تجمع هم در داخل سلول برای انگل کشنده است. کاهش تجمع داخل سلولی از طریق افزایش فعالیت "پمپ" غشایی، یکی از مکانیسم‌های مقاومت در برابر کلروکین و سایر داروهای ضد مالاریا است. همچنین مقاومت در *P.falciparum* ممکن است در اثر کاهش تجمع داخل واکوئولی کلروکین باشد؛ این مکانیسم با واسطه یک ناقل می‌باشد که توسط ژن *pfert* کد می‌شود.

۳. کاربردهای بالینی — کلروکین داروی انتخابی برای حملات حاد مالاریای غیرفالسیپاروم و مالاریای فالسیپاروم حساس است (بجز در نواحی که *P.falciparum* مقاوم شده است). این دارو فقط یک شیزونت‌کش خونی است. کلروکین و هیدروکسی کلروکین در بیماری‌های خودایمن (از جمله آرتریت روماتوئید) به کار می‌روند.

آب‌سیاه^۳ (همولیز داخل عروقی) یک عارضه نادر و گاه مرگبار در افراد حساس به کینین است. تجویز کینین در دوران بارداری ممنوع است.

ت) مفلوکین^۴

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک — مفلوکین یک مشتق صناعی^۴ — کینولین با ساختمان مشابه کینین است. به دلیل تحریک موضعی، مفلوکین را فقط از راه خوراکی می‌توان تجویز کرد، هرچند جذب آن متغیر است. مکانیسم اثر آن ناشناخته است.

۲. کاربردهای بالینی — مفلوکین به عنوان داروی خط اول (مصرف هفتگی) برای پیشگیری از مالاریا در تمام مناطق جغرافیایی شیوع مالاریای مقاوم به کلروکین توصیه می‌شود. همچنین مفلوکین یک داروی جایگزین کینین در حملات حاد و عفونت‌های غیر عارضه‌دار ناشی از *P. falciparum* می‌باشد. مقاومت به مفلوکین در مناطقی از جنوب شرقی آسیا گزارش شده است.

۳. سمیت — عوارض جانبی شایع آن عبارتند از: ناراحتی گوارشی، بثورات جلدی، سردرد و سرگیجه. در دوز بالا، مفلوکین ممکن است اختلالات روانی، اختلالات هدایت قلبی، و اثرات نورولوژیک شامل تشنج ایجاد کند.

ث) پریماکین^۵

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک — پریماکین یک ۸-آمینو کینولین صناعی است. جذب از راه خوراکی کامل است و متعاقباً متابولیسم وسیع انجام می‌گیرد.

۲. مکانیسم اثر — پریماکین متابولیت‌های کینولین — کینون دارد. این ترکیبات انتقال‌دهنده الکترون هستند و به عنوان اکسیدکننده‌های سلولی عمل می‌کنند. این دارو یک شیزونت‌کش بافتی است و به علاوه، سرایت مالاریا را — به دلیل کشتن گامت‌ها — محدود می‌سازد.

دسترس است. این داروها به تنهایی برای پیشگیری دارویی به کار نمی‌روند زیرا نیمه عمر کوتاه ۱-۳ ساعت دارند. با این حال امروزه این داروها، انتخاب اول برای مالاریای مقاوم به کلروکین در بیشتر کشورها هستند. آرتیمیسینین‌ها تنها داروهای قابل اعتماد موثر بر موارد مقاوم به کینین می‌باشند. عوارض خفیف است اما شامل تهوع، استفراغ و اسهال می‌شود. به نظر نمی‌رسد موارد اختلالات مادرزادی، مرده‌زایی و سقط در زنانی که در حین حاملگی با آرتیمیسینین‌ها درمان شده‌اند، بالاتر باشد.

پ) کینین^۱

۱. طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک — کینین از راه خوراکی به سرعت جذب و قبل از دفع ادراری، متابولیزه می‌شود. در عفونت‌های شدید، کینین را می‌توان از راه داخل وریدی تجویز کرد.

۲. مکانیسم اثر — کینین به DNA دورشته‌ای متصل می‌شود و از جدا شدن رشته‌ها جلوگیری می‌کند که در نتیجه، تکثیر DNA و نسخه‌برداری برای تولید RNA مهار می‌گردد. کینین صرفاً یک شیزونت‌کش خونی است.

۳. کاربردهای بالینی — کاربرد اصلی کینین در عفونت *P. falciparum* مقاوم به کلروکین در بیمارانی است که درمان خوراکی را تحمل می‌کنند. کینین بطور شایع به همراه کلیندامایسین یا داکسی‌سیکلین برای کوتاه کردن مدت درمان و کاهش سمیت به کار می‌رود. کینیدین (ایزومر راست‌گرد کینین) برای درمان مالاریای فالسیپاروم شدید یا عارضه‌دار، از راه داخل وریدی به کار می‌رود. برای اجتناب از ظهور مقاومت، کینین را نباید به صورت روتین برای پیشگیری تجویز کرد.

۴. سمیت — سینکونیزم^۲ از عوارض شایع کینین است که علائم آن عبارتند از: ناراحتی گوارشی، سردرد، سرگیجه، تاری دید، و وزوز گوش. مسمومیت شدید، هدایت قلبی را مختل می‌کند و شبیه به مسمومیت کینیدین است. عوارض خونی ممکن است روی دهد، از جمله همولیز در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز. تب

1- Quinine 2- Cinchonism

3- blackwater fever

4- Mefloquine

5- Primaquine

۳. **کاربردهای بالینی** — پریماکین مراحل کبدی *P. vivax* و *P. ovale* را نابود می‌کند و باید به همراه یک شیزونت‌کش خونی به کار رود. هرچند این دارو به تنهایی علیه حملات حاد مالاریای ویواکس و اوآل مؤثر نیست، یک دوره ۱۴ روزه پریماکین، درمان استاندارد متعاقب درمان اولیه با کلروکین است. این دارو یک جایگزین برای پیشگیری اولیه (روزانه) است.

۴. **سمیت** — پریماکین معمولاً به خوبی تحمل می‌شود، اما ناراحتی گوارشی، خارش، سردرد و متهموگلوبینمی ممکن است رخ دهد. عارضه شدیدتر همولیز است که در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز روی می‌دهد. تجویز این دارو در دوران بارداری ممنوع است.

ج) داروهای ضدفولات

۱. **طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک** — داروهای ضدفولات عبارتند از: پیریمتامین، پروگوانیل^۱، سولفادوکسین^۲ و داپسون. تمام این داروها از راه خوراکی جذب و در ادرار (بخشی بدون تغییر) دفع می‌شوند. پروگوانیل نیمه‌عمر کوتاه‌تری (۱۲ تا ۱۶ ساعت) نسبت به سایر داروهای این گروه (نیمه‌عمر بیش از ۱۰۰ ساعت) دارد.

۲. **مکانیسم اثر** — سولفونامیدها (به عنوان آنتی‌متابولیت‌های PABA) با مهار دی‌هیدروپتروات سنتاز، ساخت اسید فولیک را در برخی تک‌یاخته‌ها متوقف می‌کنند. پروگوانیل (کلروگوانید) در بدن به سیکلوگوانیل تبدیل می‌شود. پیریمتامین و سیکلوگوانیل مهارکننده‌های انتخابی دی‌هیدروفولات ردوکتازهای تک‌یاخته‌ای هستند. ترکیب پیریمتامین با سولفادوکسین، با **مهار متوالی** دو مرحله از ساخت اسید فولیک، اثر هم‌افزای ضدمالاریا دارد (شکل ۱-۴۶).

۳. **کاربردهای بالینی** — داروهای ضدفولات شیزونت‌کش‌های خونی هستند که عمدتاً بر *P. falciparum* اثر می‌گذارند. ترکیب پیریمتامین و سولفادوکسین (موسوم به Fansidar) در درمان عفونت *P. falciparum* مقاوم به کلروکین به کار می‌رود، هرچند آغاز فعالیت آن کند است.

پروگوانیل همراه با آتوواکون^۳ در یک ترکیب ثابت (Malarone) داروی انتخابی (روزانه) برای پیشگیری از مالاریای مقاوم به کلروکین است و نیز بر سویه‌های فالسیپاروم مقاوم به مفلوکین مؤثر می‌باشد.

۴. **سمیت** — عوارض جانبی سولفونامیدها عبارتند از: بشورات جلدی، ناراحتی گوارشی، همولیز، آسیب کلیه و تداخلات دارویی ناشی از رقابت در اتصال به پروتئینهای پلاسمایی. دوز بالای پیریمتامین ممکن است به کمبود اسیدفولیک بیانجامد.

ج) سایر داروهای ضد مالاریا

۱. **داکسی‌سیکلین** — این تتراسیکلین برای پیشگیری (مصرف روزانه) از مالاریا به مسافری توصیه می‌شود که به مناطق آلوده به *P. falciparum* مقاوم به چند دارو می‌روند.

۲. **آمودیاکین**^۴ — این دارو به دلیل قیمت نازل و در برخی مناطق به دلیل کارایی علیه سویه‌های مقاوم به کلروکین *P. falciparum*، به طور گسترده تجویز شده است. این دارو در یک ترکیب دارویی ثابت بنام artusenate نیز وجود دارد. عوارض خونی از جمله آگرانولوسیتوز و کم‌خونی آپلاستیک همراه با مصرف آمودیاکین گزارش شده است.

۳. **آتوواکون** — این مشتق کینین، جزئی از مالارون (به همراه پروگوانیل) است که انتقال الکترون در میتوکندری تک‌یاخته را مهار می‌کند. مالارون در پیشگیری دارویی (مصرف روزانه) و درمان فالسیپاروم مالاریا مؤثر است. درد شکمی و اثرات گوارشی آن در دوزهای بالاتر درمانی دیده می‌شود. آتوواکون درمان جایگزین عفونت P. جیرووکی است.

۴. **هالوفانترین**^۵ — اگرچه مکانیسم اثر هالوفانترین ناشناخته است، این دارو بر مرحله اریتروسیتی هر ۴ گونه مالاریای انسانی (از جمله فالسیپاروم مقاوم به کلروکین) مؤثر

1- Proguanil 2- Sulfadoxine

3- Atovaquone

4- Amodiaquine

5- Halofantrine

دیلوکسانید فوروات در روده به شکل دیلوکسانید با پایه آزاد تبدیل می‌شود که یک آمیب‌کش فعال است. عوارض جانبی محدود هستند و معمولاً به علائم گوارشی محدود می‌شوند.

ب) امتین‌ها^۵

امتین و دهیدروامتین با مهار حرکت ریبوزوم در طول mRNA، ساخت پروتئین را مهار می‌کنند. این داروها به عنوان داروهای جایگزین برای درمان آمیباز روده‌ای شدید یا آمیباز کبدی، همراه با داروهای مجرای، در بیماران بستری به کار می‌روند. امتین‌ها از راه تزریقی (زیرجلدی یا عضلانی) تجویز می‌شوند. این داروها عوارض شدیدی دارند، از جمله ناراحتی گوارشی، ضعف عضلانی و اختلال عملکرد قلبی - عروقی (آریتمی‌ها و نارسایی احتقانی قلب). استفاده از این داروها به آمیباز شدید، هنگامی که مترونیدازول قابل استفاده نیست، محدود است.

پ) یدوکیلنول^۶

یدوکیلنول (یک هیدروکسی‌کیلنولین هالوژنه) یک آمیب‌کش مجرای است که از راه خوراکی، به عنوان داروی جایگزین، برای عفونت‌های روده‌ای خفیف تا شدید به کار می‌رود. عوارض گوارشی شایع، اما معمولاً خفیف به ویژه وقتی همراه با غذا خورده شوند، هستند. جذب سیستمیک در پی مصرف دوز بالا ممکن است به بزرگی تیروئید، واکنش‌های پوستی بر اثر سمیت ید و عوارض عصبی از جمله نوروپاتی محیطی و اختلالات بینایی منجر گردد.

ت) مترونیدازول و تینیدازول

۱. فارماکوکینتیک - مترونیدازول از راه خوراکی مؤثر است و در اکثر بافت‌ها توزیع می‌شود. نیمه‌عمر مترونیدازول ۸-۶ ساعت و در مورد تینیدازول ۱۴-۱۲ ساعت است. دفع دارو به متابولیسم کبدی نیاز دارد.

۲. مکانیسم اثر - فردوکسین موجود در انگل‌های بی‌هوازی، گروه نیترو مترونیدازول را احیا می‌کند و در نتیجه،

می‌باشد. هالوفانتین برای پیشگیری توصیه نشده، زیرا احتمال عوارض قلبی (افزایش فاصله QT) و ناهنجاریهای جنینی با مصرف این دارو وجود دارد. لومفانتین^۱، یک داروی هم‌خانواده، با عوارض قلبی حداقل، در حال حاضر در ترکیب ثابت با آرتمتر^۲ (کوآرتم^۳) برای مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه در اغلب کشورها به کار می‌رود.

چ) داروهای پیشگیری از مالاریا برای مسافران

کلروکین (هفته‌ای یک بار) داروی مناسبی برای پیشگیری از مالاریا در مناطق فاقد پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم است. مفلوکین (هفته‌ای یک بار) نیز برای مناطقی که پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم دارند داروی مناسبی است. در مناطقی که مالاریا مقاوم به چند دارو دارند، باید از داکسی‌سیکلین یا مالارون (آتاواکوان به اضافه پروگوانیل) به صورت روزانه استفاده شود. پریماکین برای پیشگیری از عفونت‌های پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اوال به مسافران داده می‌شود (روزانه برای ۱۴ روز) و یک جایگزین در پیشگیری اولیه است. (برای اطلاعات بیشتر به سایت CDC در آدرس اینترنتی <http://www.cdc.gov> مراجعه کنید).

داروهای آمیباز

آمیب‌کش‌های بافتی (کلروکین، امتین‌ها، مترونیدازول و تینیدازول) بر ارگانیسم‌ها در دیواره روده و کبد اثر می‌گذارند. آمیب‌کش‌های مجرای (دیلوکسانید فوروات، یدوکیلنول، پارومومایسین) فقط در مجرای روده تأثیر دارند. گزینش یک دارو به نوع آمیباز بستگی دارد. در بیماری بدون علامت، دیلوکسانید فوروات انتخاب اول است. برای عفونت روده‌ای خفیف تا شدید، مترونیدازول یا تینیدازول به همراه یک آمیب‌کش مجرای بکار می‌رود و این رژیم برای آبسه آمیبی کبد و سایر بیماری‌های خارج روده‌ای توصیه می‌شود (جدول ۲-۵۲). مکانیسم اثر اکثر این داروهای آمیب‌کش ناشناخته است.

الف) دیلوکسانید فوروات^۲

این دارو به تنهایی برای درمان آمیباز بدون علامت، و به همراه سایر داروها در بیماری روده‌ای خفیف به کار می‌رود.

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| 1- Lumefantrine | 2- Artemether |
| 3- Coartem | 4- Diloxanide furoate |
| 5- Emetines | 6- Iodoquinol |

جدول ۲-۵۲. داروهایی که در درمان آمیب‌ها به کار می‌روند.

Disease Form	Drug(s) of Choice	Alternative Drug(s)
Asymptomatic intestinal infection	Diloxanide furoate	Iodoquinol, paromomycin
Mild to moderate intestinal infection	Metronidazole plus luminal agent (see above)	Tinidazole or tetracycline or erythromycin plus luminal agent
Severe intestinal infection	Metronidazole or tinidazole plus luminal agent	Tetracycline or emetine or dehydroemetine plus luminal agent
Hepatic abscess and other extraintestinal disease	Metronidazole or tinidazole plus luminal agent	Emetine or dehydroemetine plus chloroquine (for liver abscess) plus luminal agent

Adapted, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 13th ed. McGraw-Hill, 2015.

ث) پارومومایسین^۱

این دارو یک آمینوگلیکوزید است که به عنوان یک آمیب‌کش مجرای جایی جایگزین به کار می‌رود و ممکن است در عفونت‌های بدون علامت، نسبت به دیلوکسانید بهتر باشد. به علاوه، این دارو تاحدودی بر کریپتوسپوریديوز در افراد مبتلا به ایدز و لیشمانیاز مؤثر است. جذب سیستمیک در نارسایی کلیه ممکن است به سردرد، سرگیجه، بثورات پوستی و درد مفاصل منجر شود. در برخی موارد، تتراسیکلین‌ها (مانند داکسی‌سیکلین) به همراه یک آمیب‌کش مجرای در بیماری روده‌ای خفیف به کار می‌روند.

ج) نیتازوکسانید^۲

این دارو بر تک‌یاخته‌های مختلف (از جمله انتامبا) و کرم‌ها مؤثر است. اخیراً این دارو در ایالات متحده برای درمان عفونت گوارشی ناشی از *G. lamblia* و کریپتوسپوریديوم پارووم تأیید شده است. نیتازوکسانید در برابر سوش‌های تک‌یاخته‌مقاوم به مترونیدازول مؤثر است.

داروهای مورد استفاده برای پنوموسیستوزیس و توکسوپلاسموزیس

الف) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

۱. کاربردهای بالینی - تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

فرآورده‌های سمی تولید می‌شود. تینیدازول مکانیسم اثر مشابه دارد.

۳. کاربردهای بالینی - مترونیدازول یا تینیدازول داروی انتخابی برای آمیب‌ها شدید دیواره روده و در آبسه کبدی و سایر موارد آمیب‌ها خارج روده‌ای هستند. تینیدازول و مترونیدازول را می‌توان به همراه یک آمیب‌کش مجرای به کار برد. طول درمان با مترونیدازول از تینیدازول بیشتر است. مترونیدازول داروی انتخابی برای تریکومونیاز است: تینیدازول ممکن است بر علیه برخی ارگاناسم‌های مقاوم به مترونیدازول مؤثر باشد. سایر کاربردهای مهم مترونیدازول عبارتند از: درمان ژیلاردیاز، و عفونت‌های ناشی از گاردنرلا وازالینس و باکتری‌های بی‌هوازی (*B. fragilis*) و (*C. difficile*). همچنین مترونیدازول در رژیم‌های ترکیبی برای درمان زخم گوارشی ناشی از *H. pylori* به کار می‌رود.

۴. سمیت - عوارض جانبی مترونیدازول عبارتند از: گزگز، تحریک گوارشی (بهتر است با وعده غذایی میل شود)، سردرد، و تیرگی ادرار. تینیدازول عوارض جانبی مشابهی دارد، اما بهتر از مترونیدازول تحمل می‌شود. عوارض شدیدتر عبارتند از: نوتروپنی، سرگیجه و آتاکسی. تداخلات دارویی با مترونیدازول عبارتند از: یک واکنش شبه‌دی‌سولفیرام با اتانول و تقویت اثر ضدانعقاد کومارین. بی‌خطر بودن مترونیدازول و تینیدازول در زنان باردار و شیرده ثابت نشده است.

پ) داروهای ضد فولات: پیریمتامین و سولفونامیدها

۱. کاربردهای بالینی — ترکیب پیریمتامین و سولفادiazین، با مهار متوالی دو مرحله از ساخت اسید فولیک، اثر هم‌افزا بر *Toxoplasma gondii* دارد. پیریمتامین به علاوه کلیندامایسین (یا سولفادiazین) داروی انتخابی برای پیشگیری و درمان توکسوپلاسموز است. برای درمان توکسوپلاسموز فعال، ترکیبی از پیریمتامین و سولفادiazین، روزانه به مدت ۳ تا ۴ هفته، به همراه اسید فولینیک (برای پیشگیری از عوارض خونی) به کار می‌رود. برای درمان آنسفالیت توکسوپلاسمایی در افراد مبتلا به ایدز، تجویز دوز بالای پیریمتامین به همراه سولفادiazین (یا کلیندامایسین) به همراه فولینیک اسید حداقل به مدت ۶ هفته لازم است.

۲. سمیت — تجویز دوز بالای پیریمتامین به علاوه سولفادiazین، با تحریک گوارشی، گلوستیت، عوارض عصبی (سردرد، بی‌خوابی، لرزش، تشنج) و عوارض خونی (کم‌خونی مگالوبلاستیک، ترومبوسیتوپنی) همراه است. کولیت ناشی از آنتی‌بیوتیک ممکن است در درمان با کلیندامایسین رخ دهد.

ت) آتوواکون

۱. مکانیسم اثر و فارماکوکینتیک — آتوواکون انتقال الکترون در میتوکندری‌ها و احتمالاً متابولیسم فولات را مختل می‌کند. جذب این دارو از راه خوراکی ضعیف است و برای حداکثر فراهمی‌زیستی، باید به همراه غذا مصرف شود. بخش اعظم دارو بدون تغییر از راه مدفوع دفع می‌شود.

۲. کاربردهای بالینی و سمیت — آتوواکون در پنومونی پنوموسیستیس خفیف تا متوسط به کار می‌رود. تأثیر آن از تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول یا پنتامیدین کمتر است، ولی بهتر تحمل می‌شود. چنان‌که گفتیم، این دارو در ترکیب با پروگوانیل (با نام مالارون) برای پیشگیری و درمان مالاریای مقاوم به کلروکین به کار می‌رود. عوارض جانبی شایع عبارتند از: بثورات پوستی، سرفه، تهوع، استفراغ، اسهال، تب و تست‌های کبدی غیرطبیعی. این دارو در افراد

داروی انتخابی برای پیشگیری و درمان پنومونی پنوموسیستیس است. هرگاه تعداد سلول‌های CD₄ در افراد مبتلا به ایدز به کمتر از ۲۰۰/μL برسد، تجویز این دارو برای پیشگیری توصیه می‌شود. درمان خوراکی با قرص با قدرت مضاعف سه بار در هفته معمولاً مؤثر است. همین رژیم برای پیشگیری از توکسوپلاسموز و عفونت ناشی از *Isospora belli* توصیه می‌شود. برای درمان پنومونی پنوموسیستیس، تجویز روزانه تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول از راه خوراکی یا وریدی لازم است.

۳. سمیت — عوارض جانبی در ۵۰٪ از بیماران مبتلا به ایدز دیده می‌شود، از جمله ناراحتی گوارشی، بثورات پوستی، تب، نوتروپنی، و ترومبوسیتوپنی. این عوارض ممکن است به حدی شدید باشد که قطع این دارو و استفاده از داروهای جایگزین لازم شود (فصل ۴۶ را برای اطلاعات اضافه‌تر ببینید).

ب) پنتامیدین^۱

۱. مکانیسم اثر — مکانیسم اثر پنتامیدین ناشناخته است، ولی احتمالاً شامل مهار گلیکولیز یا تداخل با متابولیسم اسید نوکلئیک در تک‌یاخته‌ها و قارچ‌ها می‌باشد. سمیت انتخابی آن ممکن است به دلیل تجمع ترجیحی دارو توسط انگل‌های حساس باشد.

۲. کاربردهای بالینی — پنتامیدین استنشاقی (یک بار در ماه) برای پیشگیری اولیه و ثانویه پنومونی *Pjiroveci* مؤثر است، ولی تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول خوراکی معمولاً ترجیح داده می‌شود. در افراد آلوده به HIV و مبتلا به پنوموسیستوز، تجویز روزانه (از راه وریدی یا عضلانی) به مدت ۲۱ روز لازم است. به علاوه، پنتامیدین در تریپانوزومیاز تجویز می‌شود (به مبحث بعدی رجوع کنید).

۳. سمیت — عوارض جانبی شدید در پی تجویز تزریقی عبارتند از: تحریک و متعاقباً سرکوب تنفس، افت فشارخون در اثر اتساع عروق محیطی، هیپوگلیسمی، کم‌خونی، نوتروپنی، هپاتیت و پانکراتیت. اگر پنتامیدین از راه استنشاقی به کار رود، عوارض سیستمیک ناچیز است.

جدول ۳-۵۲. داروهایی که در درمان سایر عفونت‌های تک‌یاخته‌ای به کار می‌روند.

Drug	Indications
Melarsoprol	Mucocutaneous forms of trypanosomiasis and the CNS stage (African sleeping sickness)
Metronidazole	Drug of choice for infections caused by <i>Giardia lamblia</i> and <i>Trichomonas vaginalis</i>
Nifurtimox	Trypanosomiasis caused by <i>T. cruzi</i>
Pentamidine	Hemolymphatic stage of trypanosomiasis and for <i>Pneumocystis jiroveci</i> infections
Pyrimethamine plus clindamycin or sulfadiazine plus folinic acid	Drug combinations used in treatment of toxoplasmosis
Sodium stibogluconate	Treatment of leishmaniasis (all stages)
Suramin	Drug of choice for hemolymphatic stage of trypanosomiasis (<i>T. brucei gambiense</i> , <i>T. rhodesiense</i>)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Drug combination of choice for <i>Pneumocystis jiroveci</i> infections

احتمالاً به دلیل مقاومت می‌باشد. ملارسوپرول از راه تزریقی تجویز می‌شود، زیرا تحریک گوارشی ایجاد می‌کند؛ به علاوه، این دارو ممکن است یک آنسفالوپاتی واکنشی ایجاد کند که می‌تواند مهلک باشد.

پ) نیفور تیموکس^۲

این دارو یک مشتق نیترو فورازون است که آنزیم مختص انگل - تریپانوتیون ردوکتاز - را مهار می‌کند. نیفور تیموکس داروی انتخابی در تریپانوزومیاز آمریکایی است و به عنوان یک جایگزین در نوع آفریقایی بیماری استفاده می‌شود. در لشمانیاز جلدی - مخاطی نیز مؤثر می‌باشد. این دارو عوارض جانبی شدیدی، از جمله آلرژی‌ها، تحریک گوارشی و عوارض CNS دارد.

ت) سورامین^۳

این دارو یک ترکیب پلی‌آنیونی است. سورامین داروی انتخابی برای مراحل اولیه خونی - لنفی تریپانوزومیاز آفریقایی (قبل از درگیری CNS) است. همچنین سورامین یک داروی جایگزین برای ایورمکتین در درمان اونکوسرکیاز است (فصل ۵۳). سورامین از راه تزریقی به کار می‌رود و به‌تواتر جلدی، ناراحتی گوارشی و عوارض عصبی ایجاد می‌کند.

دارای سابقه آریتمی قلبی، اختلالات روانی یا تشنج نباید تجویز شود.

ث) داروهای متفرقه

سایر داروهای جایگزین برای درمان پنومونی پنوموسیستیس عبارتند از: تری‌متوپریم به علاوه داپسون، پریماکین به علاوه کلیندامایسین، و تری‌متوکسات به علاوه لوکووورین.

داروهای تریپانوزومیاز

الف) پنتامیدین

پنتامیدین معمولاً در مراحل خونی - لنفی بیماری ناشی از *Trypanosoma gambiense* و *Trypanosoma rhodesiense* تجویز می‌شود. چون این دارو از سد خونی - مغزی نمی‌گذرد، در مراحل پیشرفته تریپانوزومیاز به کار نمی‌رود. سایر کاربردهای بالینی عبارتند از پنوموسیستوز و نوع کالآزار بیماری لشمانیاز (جدول ۳-۵۲).

ب) ملارسوپرول^۱

این دارو نوعی ترکیب حاوی آرسنیک آلی است که گروه‌های سولفیدریل آنزیم را مهار می‌کند. ملارسوپرول می‌تواند به CNS وارد شود و لذا داروی انتخابی در بیماری خواب آفریقایی می‌باشد. با این حال گاهی درمان ناموفق است که

1- Melarsoprol

2- Nifurtimox

3- Suramin

ث) افلورنیتین^۱

این دارو یک سوبسترای مصرف‌کننده اورنیتین دکربوکسیلاز است و در برخی انواع تریپانوزومیاز آفریقایی مؤثر می‌باشد. این دارو به شکل خوراکی و داخل وریدی وجود دارد و به CNS نفوذ می‌کند. این دارو عوارض گوارشی و خونی دارد. تشنج در اثر مصرف بیش از حد روی می‌دهد.

داروهای لشمانيوز

لشمانيها (انگل‌های تک‌یاخته‌ای که توسط پشه‌های خاکی منتقل می‌شوند) بیماری‌های مختلفی را ایجاد می‌کنند: از ضایعات جلدی یا جلدی - مخاطی تا بزرگی کبد و طحال همراه با تب. **سديم استیوگلوکونات^۲** (آنتی‌موان پنج‌ظرفیتی) داروی اصلی در تمام انواع بیماری است که به نظر می‌رسد با مهار گلیکولیز یا اثر بر متابولیسم اسید نوکلئیک، انگل را می‌کشد. استیوگلوکونات باید از راه تزریقی به کار رود و ممکن است عوارض قلبی (افزایش فاصله QT) مشاهده شود. داروهای جایگزین عبارتند از: پنتامیدین، پارمومایسین یا میل‌فوسین^۳ (برای لشمانياز احشایی)، مترونیدازول یا فلوکونازول (برای ضایعات جلدی) و آمفوتریسین B (برای لشمانياز جلدی - مخاطی).

سوالات

۱. کدام یک از جملات زیر در رابطه با داروهای ضدیاخته صحیح است؟
(الف) کلروکین یک مهارکننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز پلاسمودیوم است.
(ب) مفلوکین شیزونت‌های خارج اریتروسیستی ثانویه را نابود می‌کند.
(ج) پریماکین یک شیزونت‌کش خونی است و روی شیزونت‌های بافتی ثانویه اثر ندارند.
(د) پروگوانیل تکثیر DNA دورشته‌ای را مهار می‌کند.
(ه) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول داروی انتخابی برای درمان پنومونی جیرووکی است.
۲. مقاومت پلاسمودیوم به کلروکین در اثر روی می‌دهد.

(الف) تغییر در ساختمان گیرنده

(ب) کاهش تجمع دارو در واکوئول غذایی

(ج) افزایش فعالیت مکانیسم‌های ترمیم DNA

(د) افزایش ساخت دی‌هیدروفولات ردوکتاز

(ه) القاء آنزیم‌های غیرفعال کننده

۵-۳: یک مسافر به یک منطقه جغرافیایی مسافرت کرد که *P. falciparum* مقاوم به کلروکین در آنجا بومی است. علی‌رغم مصرف دارو برای پیشگیری، وی به یک حمله شدید مالاریای ویواکس دچار شد.

۳. بیمار احتمالاً کدام دارو را برای پیشگیری مصرف کرده است؟

(الف) آتوواکون

(ب) یدوکلینول

(ج) مفلوکین

(د) پری‌گوانیل

(ه) تتراسیکلین

۴. کدام یک از داروهای زیر برای درمان خوراکی حمله مالاریا ویواکس مناسب است، اما اشکال خارج اریتروسیستی انگل را ریشه‌کن نمی‌کند؟

(الف) کلروکین

(ب) مفلوکین

(ج) پریماکین

(د) پیریمتامین - سولفادوکسین

(ه) کینیدین

۵. کدام یک از داروهای زیر باید بعداً برای نابود کردن شیزونت‌ها و هیپنوزوئیت‌های نهفته در کبد بیمار داده شود؟

(الف) آرتسونات

(ب) داپسون

(ج) هالوفترین

(د) پریمالین

(ه) کینین

۷-۶: یک مرد با ناراحتی شکمی، نفخ و اسهال متناوب مراجعه می‌کند. تشخیص آمیبیاز روده‌ای گذاشته می‌شود و

1- Eflornithine

2- Sodium stibogluconate

3- Miltefosine

آمیب هیستولیتیکا در مدفوع اسهالی شناسایی می‌گردد. یک داروی خوراکی تجویز می‌شود که علایم روده‌ای را کم می‌کند. سپس وی با دیسانتری (اسهال خونی) شدید، درد ربع فوقانی راست شکم، کاهش وزن، تب و کبد بزرگ مراجعه می‌کند. آبه آمیبی کبد تشخیص داده شده و بیمار بستری می‌گردد. وی سابقه اخیر درمان دارویی برای آریتمی قلبی دارد؟

۶. درمان ترجیحی در اولین مراجعه (با تشخیص عفونت روده‌ای خفیف تا متوسط) قاعداً چه بوده است؟

الف) دیلوکسانید فوروات

ب) یدوکلینول

ج) مترونیدازول

د) مترونیدازول به علاوه دیلوکسانید فوروات

ه) پارومومايسين

۷. بهترین دارو برای درمان عفونت خارج روده‌ای کدام است؟

الف) کلروکین

ب) دیلوکسانید فوروات به علاوه یدوکلینول

ج) امتین به علاوه دیلوکسانید فوروات به علاوه کلروکین

د) پنتامیدین و متعاقباً مفلوکین

ه) تینیدازول به علاوه دیلوکسانید فوروات

۸. یک مرد ۲۴ ساله پس از مدتی اقامت در مناطق

کوهستانی، به اسهال دچار شده است. بیمار بیان می‌کند که

آب یک رودخانه را بدون تصفیه مصرف کرده و پزشک

حدس می‌زند که بیمار به علائم ژiardiaz دچار شده است.

با توجه به این که مشاهده کیست یا تروفوزوئیت در مدفوع

ممکن است دشوار باشد، درمان تجربی با کدام دارو

مناسب است؟

الف) کلروکین

ب) امتین

ج) پنتامیدین

د) تینیدازول

ه) تری متوپریم - سولفامتوکسازول

۹. کدام دارو می‌تواند تریپانوزوم‌ها را در خون و عقده‌های

لنفوی نابود کند و در مراحل پیشرفته (درگیری CNS) در

بیماری خواب آفریقایی مؤثر است؟

الف) امتین

ب) ملارسوپرول

ج) نیفور تیموکس

د) پنتامیدین

ه) سورامین

۱۰. مترونیدازول برای درمان کدام بیماری مؤثر نیست؟

الف) آمیباز

ب) عفونت به علت باکتریوئید فراژیلیس

ج) عفونت به علت *Pneumocystis jiroveci*

د) کولیت غشاء کاذب

ه) تریکومونیا

پاسخ‌ها

۱. پروگوانیل (و نه کلروکین) مهارکننده دی‌هیدروفولات

ردوکتاز است. پریماکین (و نه مفلوکین) شیزونت‌های

خارج گلبول قرمز را تخریب می‌کند. تری متوپریم -

سولفامتوکسازول داروی انتخابی برای درمان پنومونی

ناشی از *Pneumocystis jiroveci* است. پاسخ گزینه "ه"

است.

۲. مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم به کلروکین، به دلیل

کاهش فعالیت سیستم ناقل دارو که توسط ژن *pfcr*

رمزدهی می‌شود رخ می‌دهد، به این ترتیب، تجمع دارو

در واکوئل غذایی کم می‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. مفلوکین داروی ترجیحی برای پیشگیری در مناطق

بومی‌ای که *P. falciparum* مقاوم به کلروکین اندمیک

است می‌باشد. بهتر است مفلوکین یک بار در هفته، از

قبل از مسافرت تا ۴ هفته بعد از ترک منطقه مصرف

شود. داکسی‌سیکلین (نه تتراسیکلین) یک داروی

جایگزین برای این اندیکاسیون است. داروی جایگزین

دیگر برای پیشگیری، ترکیب اتواکون به علاوه پروگوانیل

(مالارون) است. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. کلروکین داروی انتخابی برای درمان خوراکی حملات حاد

مالاریای ویواکس است، ولی شیزونت‌های خارج

اریتروسیتی را نابود نمی‌کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۵. پریماکین تنها داروی ضد مالاریا است که می‌تواند

شیزونت‌های کبدی را به گونه قابل اعتمادی نابود کند.

کینین یک شیزونت‌کش خیلی مؤثر بر علیه هر ۴ گونه

مالاریای انسانی است، اما در مراحل کبدی مؤثر نیست.

گزینه 'ه' است.

۸. زیاردیاز یک عفونت تک‌یاخته‌ای شایع روده است که در اثر *Giardia lamblia* روی می‌دهد. اکثر موارد این عفونت در اثر آلودگی غذا یا آب به مدفوع روی می‌دهد. مترونیدازول اغلب استفاده می‌شود اما اما تینیدازول هم به همان اندازه مؤثر است. پاسخ گزینه 'د' است.

۹. در مراحل پیشرفته بیماری خواب آفریقایی، ملارسوپرول داروی انتخابی است، زیرا برخلاف پنتامیدین یا سورامین، به CNS وارد می‌شود. نیفور تیموکس پرمصرف‌ترین دارو برای بیماری شاگاس است. پاسخ گزینه 'ب' است.

۱۰. مترونیدازول داروی انتخابی برای تمام این بیماری‌ها، به جز پنوموسیستوز است. پاسخ گزینه 'ج' است.

این دارو ۴ روز بعد از یک حمله حاد آغاز و هر روز به مدت ۲ هفته تجویز می‌شود. پاسخ گزینه 'د' است.

۶. مترونیدازول به علاوه یک آمیب‌کش مجرای، درمان انتخابی برای کولیت آمیبی خفیف تا متوسط است. دیلوکسانید فورووات (یا یدوکلنول، یا پارامومایسین) به تنهایی در درمان عفونت روده‌ای بدون علامت به کار می‌رود. پاسخ گزینه 'د' است.

۷. مترونیدازول به مدت ۱۰ روز یا تینیدازول به مدت ۵ روز به تنهایی برای درمان اکثر بیماران مبتلا به آبسه کبدی مؤثر است و مزیت آن، تأثیر هم‌زمان بر آمیب‌ها و باکتری‌های بی‌هوازی می‌باشد. با وجود اینکه تصور می‌شود در آبسه کبدی آمیبی مؤثر باشد، درمان با امتین در افراد دارای سابقه بیماری قلبی ممنوع است. پاسخ

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- داروهای اصلی ضد مالاریا را نام ببرید. بیان کنید چه داروهایی برای پیشگیری به کار می‌روند و کدام یک در موارد مقاوم به کلروکین و به عنوان شیزونت‌کش خارج اریتروسیتی تجویز می‌شوند.
- عوارض جانبی بارز داروهای اصلی ضد مالاریا را نام ببرید.
- کاربردهای بالینی و عوارض جانبی مترونیدازول را شرح دهید.
- آمیب‌کش‌های روده‌ای را نام ببرید.
- داروهایی را که در پیشگیری و درمان پنوموسیستوز و توکسوپلاسموز به کار می‌روند و عوارض جانبی آنها را بیان کنید.
- داروهایی را که در تریپانوزومیاز و لشمانیاز به کار می‌روند و عوارض جانبی بارز آنها را بیان کنید.

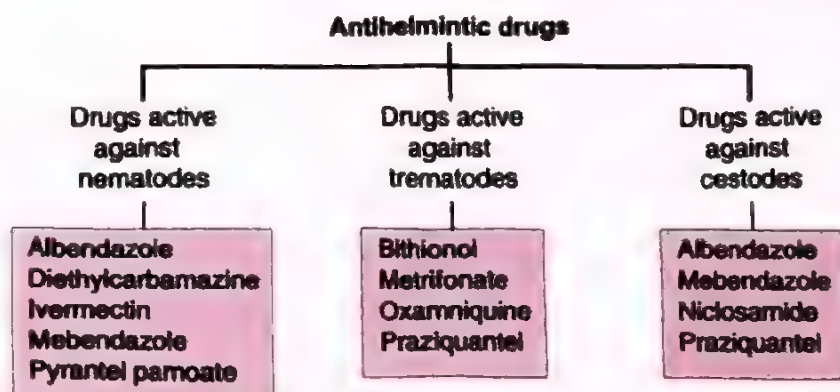
جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد تک یاخته

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی و دارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
ضد مالاریاها				
کلروکین	مهار تبدیل هم به هموزین	شیزونت کش خونی	خوراکی، تمام مالاریهای غیر مقاوم، بیماری‌های خودایمنی	ناراحتی گوارشی، بثورات، سردرد
آرتمیسینین‌ها	متابولیس به رادیکالهای سمی آزاد در تک یاخته	شیزونت کش خونی	خوراکی، وریدی، در ترکیب با لومفتترین برای پیشگیری و درمان مالاریای فالسیپاروم، شامل اشکال مقاوم	ناراحتی گوارشی
مفلوکین	ناشناخته	شیزونت کش خونی	خوراکی، به صورت هفتگی برای پیشگیری، روزانه برای تزریق	ناراحتی گوارشی، بثورات، اختلال قلبی، تشنج، اختلال روانپزشکی
پریماکین	ناشناخته	فعال علیه اشکال کبدی مالاریا ویواکس و اوآل، PCP (پنومونی جیرووکی)	خوراکی	سیتوپنی خونی، همولیز در کمبود G6PD
آتوواکون	اختلال در متابولیسم میتوکندریایی	به صورت ماه رون (با پروگوانیل) برای فالسیپاروم، جایگزین برای PCP	خوراکی	تب، بثورات، ناراحتی گوارشی
ضد فولات، پریمتامین، پروگوانیل، فانسیدار (پریمتامین) + سولفادوکسین	مهار سنتز فولات	بیشتر شیزونت کش خونی	خوراکی	ناراحتی گوارشی، بثورات (گاهی شدید)، سیتوپنی
داروهای ضد آمیب				
مترونیدازول، نیتیندازول	محصولات متابولیک واکنشی در ارگانسیم‌ها	آمیباز لومینال و خارج روده‌ای، ژیساردیاز، تریکومونیا	خوراکی، انتشار سریع به تمام بافتها	تهوع، سردرد، پarestزی، اثر دی‌سولفیرام، نیتیندازول کمتر سمی است.

جدول خلاصه دارویی: داروهای ضد تک‌یاخته (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی و فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
دیلوکسانید	ناشناخته	آمپباز لومینال	خوراکی، طول اثر کوتاه	ناراحتی گوارشی خفیف، منع بارداری
یدوکینول	ناشناخته	آمپباز لومینال	خوراکی	
پاروموایسین	آمینوگلیکوزید	آمپباز لومینال، لیشمانیاز	خوراکی برای آمپباز، وریدی برای لیشمانیاز	ناراحتی گوارشی، یسورات، سردرد، سمیت با ید
				با مصرف خوراکی حداقل است، ناراحتی گوارشی خفیف
ضدتک‌یاخته‌های متفرقه				
پنتامیدین	ناشناخته	PCP، تریپونومیاز افریقایی، لیشمانیاز	وریدی، استنشاقی	افت فشار، درد تزریق، سمیت پانکراس، ترومبوسیتوپنی، توهمات
مالارسوپرول	مهار آنزیم، آرسنیک تری‌والان	تریپانومیاز افریقایی	وریدی	تب، ناراحتی گوارشی، انسفالوپاتی، آسیب کلیوی و قلبی
نیفور تیموکس	ناشناخته	تریپانومیاز آمریکایی	خوراکی	آلرژی، ناراحتی گوارشی، اختلال CNS
سورامین	ناشناخته	تریپانومیاز افریقایی	وریدی	یسورات، ناراحتی گوارشی، اختلال عملکرد عصبی
افلورینیتین	مهار اورنسی‌تین دکربوکسیلاز	تریپانومیاز افریقایی	خوراکی و وریدی	ناراحتی گوارشی، اختلال کبدی، تشنج
سیدیم استیوگلوکونات	مهار گلیکولیز، متابولیسم اسید نوکلئیک	لیشمانیاز، تمام اشکال	وریدی	سمیت قلبی

داروهای ضدکرم، ساختمانهای شیمیایی، مکانیسم‌های اثر و ویژگی‌های متنوعی دارند. اکثر این داروها با روش‌های غربالگری تجربی کشف شده‌اند؛ بسیاری از آنها علیه انگل‌های اختصاصی عمل می‌کنند و تعداد کمی از آنها فاقد عوارض جانبی مهم برای سلول‌های میزبان هستند. علاوه بر سمیت مستقیم این داروها، واکنش نسبت به کرم‌های مرده یا در حال مرگ ممکن است عوارض شدیدی را در بیمار ایجاد کند. این داروها را می‌توان براساس نوع کرمی که تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد (نematodها، trematodها، cestodها)، به سه گروه تقسیم کرد. داروهای انتخابی و داروهای جایگزین برای درمان عفونت‌های کرمی در جدول ۱-۵۳ ذکر شده‌اند.



داروهای مؤثر بر نematodها

عبارتند از: گونه‌های آنکیلوستوما (که بیماری لاروهای مهاجر جلدی را ایجاد می‌کنند)، گونه‌های دراکونکولوس، اونکوسرکا، توکسوکارا، و ووشریا بانکروفتی (عامل بیماری فیلاریاز). بیش از ۵۰۰ میلیون نفر در جهان به عفونت ناشی از نematodهای بافتی دچار هستند.

الف) آلبندازول

۱. مکانیسم اثر — آلبندازول ممکن است موتاژ میکروتوبول‌ها را مختل کند. این دارو در آلودگی به آسکاریس، سیستی‌سرکوز، کرم قلابی و بیماری کیست هیداتید لاروکش و در آلودگی به آسکاریس، آنکیلوستوما و تریشینوز کشنده تخم انگل است.

نematodهای روده‌ای مهم که به دارودرمانی جواب می‌دهند، عبارتند از: انترویوس ورمیکولاریس (کرم سنجاقی)، تریکیوریس تریکیورا (کرم شلاقی)، آسکاریس لومبریکوئیدس (کرم گرد)، گونه‌های آنکیلوستوما و نکاتور (کرم‌های قلابی)، و استرونژیلوئیدس استرکورالیس (کرم نخی). بیش از ۱ میلیارد نفر در جهان به عفونت ناشی از نematodهای روده‌ای دچار هستند. عفونت‌های کرم سنجاقی در سراسر ایالات متحده دیده می‌شود، در حالی که کرم‌های قلابی و کرم نخی، بومی جنوب ایالات متحده هستند. نematodهای بافتی که به دارودرمانی جواب می‌دهند،

جدول ۱-۵۳. داروهایی که برای درمان عفونت‌های کرمی به کار می‌روند.

Infesting Organism	Drugs of Choice	Alternative Drugs
Nematodes		
<i>Ascaris lumbricoides</i> (roundworm)	Albendazole or mebendazole or pyrantel pamoate	Ivermectin, piperazine
<i>Necator americanus</i> and <i>Ancylostoma duodenale</i> (hookworm)	Pyrantel pamoate or albendazole or mebendazole	
<i>Trichuris trichiura</i> (whipworm)	Albendazole or mebendazole	Ivermectin
<i>Strongyloides stercoralis</i> (threadworm)	Ivermectin	Albendazole, thiabendazole
<i>Enterobius vermicularis</i> (pinworm)	Mebendazole or pyrantel pamoate	Albendazole
<i>Trichinella spiralis</i> (trichinosis)	Mebendazole (+/- corticosteroids)	Albendazole
Cutaneous larva migrans	Albendazole or ivermectin	Thiabendazole
<i>Wuchereria bancrofti</i> and <i>Brugia malayi</i> (filariasis)	Diethylcarbamazine	Ivermectin
<i>Onchocerca volvulus</i> (onchocerciasis)	Ivermectin	
Trematodes (flukes)		
<i>Schistosoma haematobium</i>	Praziquantel	Metrifonate
<i>Schistosoma mansoni</i>	Praziquantel	Oxamniquine
<i>Schistosoma japonicum</i>	Praziquantel	
<i>Paragonimus westermani</i>	Praziquantel	Bithionol
<i>Fasciola hepatica</i> (sheep liver fluke)	Bithionol or triclabendazole	
<i>Fasciolopsis buski</i> (large intestinal fluke)	Praziquantel or niclosamide	
Cestodes (tapeworms)		
<i>Taenia saginata</i> (beef tapeworm)	Praziquantel or niclosamide	Mebendazole
<i>Taenia solium</i> (pork tapeworm)	Praziquantel or niclosamide	
Cysticercosis (pork tapeworm larval stage)	Albendazole	Praziquantel
<i>Diphyllobothrium latum</i> (fish tapeworm)	Praziquantel or niclosamide	
<i>Echinococcus granulosus</i> (hydatid disease)	Albendazole	

Adapted, with permission from Katzung BG, editor: Basic and Clinical Pharmacology, 13th edition, 2015

ب) دی‌اتیل‌کاربامازین^۱

۱. مکانیسم اثر - دی‌اتیل‌کاربامازین میکروفیلاریاها را با یک مکانیسم ناشناخته بی‌حرکت می‌کند و آسیب‌پذیری آنها را در برابر مکانیسم‌های دفاعی میزبان افزایش می‌دهد.

۲. کاربردهای بالینی - دی‌اتیل‌کاربامازین داروی انتخابی

برای چندین عفونت معدود فیلاریایی شامل عفونت‌هایی که به وسیله ووشریا بانکروفتی و بورگیا مالائی ایجاد می‌شوند و بیماری کرم چشمی (لوا‌لوا) محسوب می‌شود. این دارو در ادرار دفع می‌شود و نیمه عمر آن با قلیایی‌شدن ادرار به طور محسوسی افزایش می‌یابد.

۳. سمیت - عوارض جانبی این دارو عبارتند از: سردرد،

۲. کاربردهای بالینی - آلبندازول طیف وسیع ضدکرم دارد. این یک داروی جایگزین برای درمان لاروهای مهاجر احشایی و جلدی، فیلاریاز، کرم‌های نخی، و داروی اولیه برای عفونت ناشی از کرم‌های گرد، کرم‌های شلاق، کرم‌های قلابی و کرم‌های سنجاقی است. همچنین آلبندازول علیه کرم نواری خوک در مرحله لاروی (سیستی‌سرکوز) و کیست هیداتید مؤثر است.

۳. سمیت - آلبندازول عوارض جانبی اندکی در طول مدت

کوتاه (۱-۳ روزه) درمان دارد. عوارض برگشت‌پذیری نظیر لکوپنی، ریزش مو و تغییر در سطح آنزیم‌های کبدی ممکن است در اثر مصرف درازمدت روی دهد. درمان درازمدت در حیوانات، سرکوب مغز استخوان و ناهنجاری‌های جنینی را ایجاد کرده است. بی‌خطر بودن دارو در دوران بارداری و کودکان کم‌سن ثابت نشده است.

1- Diethylcarbamazine

می‌گردد. سطوح پلاسمایی ممکن است با مصرف کاربامازپین یا فنی‌توئین کاهش و با مصرف سایمتیدین افزایش یابد.

۳. سمیت — سمیت مبندازول معمولاً به تحریک گوارشی محدود می‌شود، اما در مقادیر بالا گرانولوسیتوپنی و ریزش مو رخ داده است. با این حال، این دارو به دلیل ایجاد عوارض در جنین حیوانات، در دوران بارداری ممنوع است.

۲. پپیرازین (ث)

۱. مکانیسم اثر — پپیرازین به عنوان یک آگونیست گیرنده‌های GABA، آسکاریس را فلج می‌کند. پریستالتیسم طبیعی، کرم گرد فلج و زنده را به خارج می‌راند.

۲. کاربردهای بالینی — پپیرازین یک داروی جایگزین برای آسکاریاز است.

۳. سمیت — تحریک گوارشی خفیف، شایع‌ترین عارضه جانبی است. تجویز پپیرازین در افراد مبتلا به اختلالات تشنجی یا زنان باردار یا اختلال عملکرد کلیه یا کبد ممنوع است.

۳. پیرانتل پاموات (ج)

۱. مکانیسم اثر — پیرانتل پاموات گیرنده‌های نیکوتینی را در پیوسته‌های عصبی - عضلانی نماتودها تحریک می‌کند. انقباض عضلات و متعاقباً فلج ناشی از دیپلاریزاسیون روی می‌دهد. این دارو بر فلوک‌ها و کرم‌های نواری اثری ندارد.

۲. کاربردهای بالینی — پیرانتل پاموات فعالیت گسترده‌ای علیه نماتودها دارد و باعث مرگ کرم‌های بالغ در کولون می‌شود ولی روی تخم انگل اثری ندارد. این دارو، یکی از دو داروی انتخابی برای عفونت‌های کرم قلابی، کرم سنجاقی (به عنوان داروی جایگزین) و کرم گرد است. جذب خوراکی این دارو ناچیز است.

۳. سمیت — عوارض جانبی خفیف هستند، از جمله

بی‌حالی، ضعف و بی‌اشتهایی. عوارض ناشی از پروتئین‌هایی که از فیلرهای در حال مرگ آزاد می‌شوند، عبارتند از: تب، بثورات پوستی، آسیب چشمی، درد مفصلی و عضلانی، و لنفانژیت. در اونکوسرکیاز، واکنش‌ها شدیدترند و بیشترین موارد توصیف شده شامل افت فشارخون، افزایش دمای بدن (پیرکسی)، زجر تنفسی و تعریق می‌باشد.

پ) ایورمکتین^۱

۱. مکانیسم اثر — ایورمکتین انتقال عصبی با واسطه GABA را در نماتودها افزایش می‌دهد و با بی‌حرکت کردن انگل‌ها، به حذف آنها توسط دستگاه رتیکولوآندوتلیال کمک می‌کند. این دارو عملکرد انتخابی دارد، زیرا در انسان، GABA فقط در CNS یک ناقل عصبی است و ایورمکتین از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند.

۲. کاربردهای بالینی — ایورمکتین داروی انتخابی برای اونکوسرکیاز، لارو مهاجر جلدی، استروئیلوئیدیاز و برخی فیلاریازها است.

۳. سمیت — تک‌دوز خوراکی در اونکوسرکیاز به واکنش نسبت به کرم‌های مرده می‌انجامد که مشتمل است بر تب، سردرد، سرگیجه، بثورات پوستی، خارش، تاکیکاردی، افت فشارخون، و درد در مفاصل، عضلات و عقده‌های لنفاوی. این علائم معمولاً کوتاه‌مدت است و در اکثر موارد با تجویز آنتی‌هیستامین‌ها و NSAIDها برطرف می‌شود. سایر داروهای القاءکننده فعالیت GABA نباید مصرف شوند. ایورمکتین را در بارداری نباید مصرف کرد.

ت) مبندازول

۱. مکانیسم اثر — مبندازول به شکل انتخابی در نماتودها، ساخت میکروتوبول‌ها و برداشت گلوکز را مهار می‌کند.

۲. کاربردهای بالینی — مبندازول داروی انتخابی برای عفونت‌های کرم سنجاقی و کرم شلاقی است. این دارو همچنین به عنوان جایگزینی در لارو مهاجر احشایی به کار برده شده است. کمتر از ۱۰٪ داروی خوراکی جذب می‌شود که این بخش به سرعت توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه

داروهای مؤثر بر ترماتودها

ترماتودهای مهم در طب بالینی عبارتند از: گونه‌های شیتوزوما (فلوک‌های خونی، بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در جهان مبتلا هستند)، کلونورکیس سینسیس (فلوک کبدی، بومی آسیای جنوب شرقی)، و پاراگونیموس و سترمانی (فلوک ریوی، بومی آسیا و شبه‌قاره هند). به جز موارد استثنایی، عفونت‌های فلوک به خوبی به پرازی‌کوانتل جواب می‌دهند.

الف) پرازی‌کوانتل

۱. مکانیسم اثر — پرازی‌کوانتل تراوایی غشا را به کلسیم افزایش می‌دهد؛ در نتیجه، ابتدا انقباض شدید و سپس فلج عضلات ترماتود روی می‌دهد. حاصل آن، واکوئوله شدن و مرگ انگل است.

۲. کاربردهای بالینی — پرازی‌کوانتل طیف وسیع ضد کرم دارد که عفونت‌های ترماتود و سستود را دربر می‌گیرد. پرازی‌کوانتل داروی انتخابی در شیتوزومیا (تمام گونه‌ها)، کلونورکیاز، پاراگونیمیا و عفونت‌های ناشی از فلوک‌های روده‌ای کوچک و بزرگ است. این دارو علیه انواع شیتوزوماهای نابالغ و بالغ فعال است. به علاوه، پرازی‌کوانتل (و نیکلوزامید) یکی از دو داروی انتخابی برای عفونت‌های ناشی از سستودها (تمام کرم‌های نواری شایع) و جایگزین آلبندازول در سیستمی سرکوز است.

۳. فارماکوکینتیک — جذب از روده سریع است و دارو در کبد به فرآورده‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود.

۴. سمیت — عوارض جانبی شایع این دارو عبارتند از: سردرد، سرگیجه و بی‌حالی. سایر عوارض با شیوع کمتر عبارتند از: تحریک گوارشی، بثورات جلدی و تب. عوارض عصبی می‌تواند در درمان نورسیستی سرکوز رخ دهد که شامل افزایش فشار داخل جمجمه‌ای و تشنج می‌باشد، درمان با کورتیکواستروئید می‌تواند خطر ایجاد واکنش‌های جدی را کم کند. پرازی‌کوانتل در سیستمی سرکوز چشمی

ناراحتی گوارشی، سردرد و ضعف. در بیماران با اختلال عملکرد کبدی با احتیاط تجویز شود.

ج) تیابندازول^۱

۱. مکانیسم اثر — ساختمان تیابندازول مشابه مبندازول است و همانند آن بر میکروتوبول‌ها اثر می‌کند.

۲. کاربردهای بالینی — تیابندازول داروی جایگزین (به دلیل عوارض) در استرونیلوفتیداز، و تریشینوز است (کرم بالغ). تیابندازول به سرعت از روده جذب و در کبد متابولیزه می‌شود. این دارو در میزبان اثرات ضدالتهاب و تقویت کننده دستگاه ایمنی دارد.

۳. سمیت — تیابندازول از سایر بنزیمیدازول‌ها یا ایورمکتین عارضه‌دار سمی‌تر است، بنابراین سایر داروها ترجیح داده می‌شوند. عوارض جانبی تیابندازول عبارتند از: تحریک گوارشی، سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی، لکوپنی، هماچوری، و واکنش‌های آلرژیک (از جمله کلاستاز داخل کبدی). عوارض ناشی از کرم‌های در حال مرگ عبارتند از: تب، لرز، نفاذ نوپاتی و بثورات جلدی. نارسایی غیرقابل برگشت کبدی و سندرم استیونس - جانسون کشنده نیز گزارش شده‌اند. مصرف در دوران بارداری و بیماران کلیوی یا کبدی ممنوع است.

حفظ مهارت: شیمی درمانی ضد میکروبی در زمان بارداری

مبندازول به طور گسترده برای درمان عفونت‌های ناشی از نماتورها به کار می‌رود، ولی در دوران بارداری - به دلیل تأثیر سوء بر جنین - نباید تجویز شود.

۱. با توجه به دارودرمانی عفونت‌های با کتهایی، قارچی، تک‌یاخته‌ای و ویروسی، در دوران بارداری، خطر کدram داروها بیش از فایده آنها است؟

۲. مصرف چه داروهایی در دوران بارداری ممنوع است، اما در شرایط ویژه، فایده آنها بیش از خطرات احتمالی است؟

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

داروهای مؤثر بر سستودها (کرم‌های نواری)

چهار سستود مهم در طب بالینی عبارتند از: تنیاسازیناتا (کرم نواری گاو)، تنیاسولیوم (کرم نواری خوک که می‌تواند سیستمی سرکوس‌هایی را در مغز و چشم تشکیل دهد)، دیفلرپوتریوم لاتوم (کرم نواری ماهی) و اکیونوکوکوس گرانولوزوس (کرم نواری سگ که می‌تواند کیست‌های هیداتید را در کبد، ریه و مغز تشکیل دهد). داروهای اصلی برای درمان عفونت‌های سستود عبارتند از پرازیکوانتل (رجوع به مبحث قبلی) و نیکلوزامید.

الف) نیکلوزامید^۵

۱. مکانیسم اثر — نیکلوزامید می‌تواند فسفریلاسیون اکسیداتیو را مختل یا ATPase را فعال کند.

۲. کاربردهای بالینی — نیکلوزامید یک جایگزین برای پرازیکوانتل در عفونت‌های ناشی از کرم نواری گاو، خوک و ماهی است. با این حال، این دارو در سیستمی سرکوز مؤثر نیست (که برای آن از آلبندازول یا پرازیکوانتل استفاده می‌شود). همچنین نیکلوزامید در بیماری هیداتید ناشی از اکیونوکوکوس گرانولوزوس مؤثر نیست (که برای آن از آلبندازول استفاده می‌شود). اسکولکس‌ها و بندهای سستود از بین می‌روند، ولی تخم‌ها باقی می‌مانند. نیکلوزامید در درمان عفونت‌های ناشی از فلوک‌های روده‌ای کوچک و بزرگ مؤثر است.

۳. سمیت — عوارض جانبی معمولاً خفیف هستند، از جمله ناراحتی گوارشی، سردرد، بثورات پوستی و تب. برخی از این عوارض ممکن است ناشی از جذب سیستمیک آنتی‌ژن‌ها از انگل‌های در حال مرگ باشند. مصرف الکل برای ۲۴-۴۸ ساعت باید قطع شود.

ممنوع است. در مطالعات حیوانی، دارو احتمال سقط را بالا برده است.

ب) بیتینونول^۱

۱. کاربردهای بالینی — بیتینونول داروی انتخابی همراه با تری‌کلابندازول^۲ برای فاسیولیز (فلوک کبد گوسفند) و داروی جایگزین برای پاراگونیمیا است. مکانیسم اثر این دارو ناشناخته است. بیتینونول از راه خوراکی مؤثر است و از راه ادرار دفع می‌شود.

۲. عوارض — عوارض جانبی شایع عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، کرامپ شکمی، سرگیجه، سردرد و بثورات پوستی ناشی از واکنش به انگل‌های در حال مرگ و حساسیت به نور. سایر عوارض عبارتند از: تب، وزوز گوش، پروتئینوری و لکوپنی.

پ) متریفونات^۳

متریفونات یک پیش‌داروی ارگانوفسفات است که در بدن به متابولیت فعالی به نام، dichlorvos (که مهارکننده کولین استراز است) تبدیل می‌شود. این متابولیت فعال صرفاً بر شستوزوما هماتویوم (عامل بیماری بیلارزیاز) مؤثر است. عوارض جانبی ناشی از تحریک کولینرژیک شدید می‌باشد. مصرف این دارو طی بارداری ممنوع است.

ت) اکسامنیکین^۴

این دارو صرفاً در عفونت‌های شستوزوما ماتسونی (بیلارزیاز روده‌ای) به کار می‌رود و بر انگل نابالغ نر و انگل بالغ مؤثر است. این دارو موجب فلج کرم‌ها می‌شود اما مکانیسم دقیق اثر آن مشخص نیست. سرگیجه یک عارضه جانبی شایع است (تا ۲۴ ساعت نباید رانندگی انجام شود). سایر عوارض جانبی عبارتند از: سردرد، تحریک گوارشی و خارش. عوارض ناشی از واکنش به انگل‌های در حال مرگ عبارتند از: ائوزینوفیلی، کهیر و ارتشاحات ریوی. این دارو در دوران بارداری و در افراد دارای سابقه اختلالات تشنجی توصیه نمی‌شود.

1- Bithionol 2- Triclabendazole

3- Metrifonate 4- Oxamniquine

5- Niclosamide

سؤالات

۱. یک مرد آمریکایی برای مأموریتی به آفریقای مرکزی رفته که در آنجا، اونکوسرکا ولولوس بومی می‌باشد. عفونت ناشی از این نماتودها (اونکوسرکیاز) علت اصلی "کوری رودخانه‌ای" است، زیرا میکروفیلرها از طریق بافت‌های زیرجلدی به چشم می‌رسند. کدام یک از داروهای زیر برای پیشگیری از اونکوسرکیاز مفید است؟

(الف) آلبندازول

(ب) دی‌اتیل‌کاربامازین

(ج) ایورمکتین

(د) اکسامینیکین

(ه) پیرانتل پاموات

۲. یک فرد غیربومی به دلیل ابتلا به اونکوسرکیاز، تحت درمان دارویی قرار گرفته و به واکنش شدید دچار شده است. علائم این واکنش عبارتند از: سردرد، ضعف، بثورات پوستی، درد عضلانی، افت فشارخون و ادم محیطی. کدام یک از جملات زیر در رابطه با این واکنش صحیح است؟

(الف) جایگزینی مایعات فراوان ضروری است.

(ب) علائم در بالغین بومی بیش از غیربومی است.

(ج) واکنش به علت درمان با سورامین است.

(د) این واکنش ناشی از مرگ میکروفیلرها است.

(ه) علائم شاخصه درمان با دی‌اتیل‌کاربامازین است.

۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با پیرانتل پاموات صحیح است؟

(الف) به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده GABA عمل می‌کند.

(ب) کارایی این دارو در عفونت‌های کرم‌نواری، معادل نیکلوزامید است.

(ج) این دارو کرم بالغ (نه تخم‌ها) را در کولون از بین می‌برد.

(د) سمیت کبدی آن محدودکننده دوز است.

(ه) در عفونت‌های فلوک با پیرازی‌کوانتل اثر هم‌افزایی دارد.

۴. یک دانشجو که در یک دانشگاه در حوزه کارائیب مشغول به تحصیل است، به بیلارزیاز روده‌ای دچار شده و اکسامینیکین مصرف می‌کند. کدام یک از جملات زیر در رابطه با این دارو صحیح است؟

(الف) اگر بیمار سابقه اختلالات تشنجی دارد، باید در طول

درمان بستری شود.

(ب) این دارو در مراحل پیشرفته بیماری مؤثر نیست.

(ج) مصرف اکسامینیکین در دوران بارداری مجاز است.

(د) این دارو گیرنده‌های GABA را در ترناتودها مهار می‌کند.

(ه) این دارو در عفونت‌های کرم‌های نواری بسیار مؤثر است.

۵. یک مرد ۲۲ ساله اخیراً از کره جنوبی به مینسوتا (آمریکا)

رفته است. این بیمار با علائم کلونورکیاز (بی‌اشتهایی، درد ناحیه فوقانی شکم، اتوزینوفیلی) مراجعه کرده و احتمالاً در

کشور خود به این عفونت مبتلا شده است (فلوک کبدی از بیماری‌های بومی کره است). هم‌چنین علائم

دی‌فیلبوتریاز (درد شکم، اسهال و کم‌خونی مگالوبلاستیک) در این بیمار مشاهده می‌شود که احتمالاً

ناشی از مصرف ماهی خام در دریاچه‌ی نزدیک مرز کانادا بوده است. کدام یک از داروهای زیر می‌تواند به درمان هر

دو بیماری کلونورکیاز و دی‌فیلبوتریاز کمک کند؟

(الف) آلبندازول

(ب) ایورمکتین

(ج) نیکلوزامید

(د) پیرازی‌کوانتل

(ه) پیرانتل پاموات

۶. کدام یک از عفونت‌های زیر به پیرازی‌کوانتل جواب نمی‌دهد؟

(الف) بیماری هیداتید

(ب) اویستورکیاز

(ج) پاراگونیمیا

(د) عفونت کرم‌نواری خوک

(ه) شیسستوزومیاز

۷. تمام داروهای زیر بر نماتودها مؤثر هستند. کدام یک از

آنها با فعال کردن گیرنده‌های GABA، انگل را فلج می‌کنند؟

(الف) آلبندازول

(ب) دی‌اتیل‌کاربامازین

(ج) ایورمکتین

(د) اکسامینیکین

(ه) پیرانتل پاموات

۸. کدام انگل به نیکلوزامید حساس است؟
 الف) *Ascaris Lumbricoides* (کرم گرد)
 ب) *Echinococcus Granulosus* (بیماری هیداتید)
 ج) *Fasciola hepatica* (فلوک کبد گوسفند)
 د) *Necator Americanus* (کرم قلابی)
 ه) *Taenia Solium* (کرم نوازی خوک)
۹. کدام یک از عوارض زیر در پی مصرف آلبندازول در جریان درمان نماتود روده‌ای روی می‌دهد؟
 الف) زردی کلستاتیک
 ب) کدورت قرنیه
 ج) هیرسوتیسم
 د) نوروپاتی محیطی
 ه) هیچ‌کدام
۱۰. یک پسر ۱۲ ساله مبتلا به سوءتغذیه که در یک ناحیه روستایی در جنوب آمریکا زندگی می‌کند، با ضعف، تب، سرفه، درد شکمی، و ائوزینوفیلی مراجعه کرده است. مادر بیمار به پزشک می‌گوید که کرم‌های باریک و درازی را در مدفوع پسرش مشاهده کرده که گاه به همراه خون بوده است. در بررسی آزمایشگاهی، تخم‌های آسکاریس لومبریکوئیدس و نکاتور آمریکانوس در مدفوع مشاهده می‌شود. کدام داروی زیر برای درمان این بیمار مناسب‌تر است؟
 الف) دی‌اتیل‌کاربامازین
 ب) ایورمکتین
 ج) مبندازول
 د) نیکلوزامید
 ه) پرازی‌کوانتل
- پاسخ‌ها**
۱. ایورمکتین از اونکوسرکیاز پیشگیری می‌کند و داروی انتخابی برای درمان فردی و گروهی این بیماری است. تنها دارو که در گزینه‌ها آمده و بر اونکوسرکا ولولوس مؤثر است، دی‌اتیل‌کاربامازین است. سورامین (در گزینه‌ها نیامده) نیز بر علیه انکوسرکیاز مؤثر است، اما مانند دی‌اتیل‌کاربامازین نسبت به ایورمکتین کم‌اثرتر و پرعارضه‌تر است. پاسخ گزینه "ج" است.
۲. واکنش توصیف شده در این پرسش، واکنش مازوتی

- نامیده می‌شود که به علت اثر کشندگی ایورمکتین بر میکروفیلاریاها ایجاد می‌شود و شدت آن با میزان میکروفیلاریاهای پوست در ارتباط است. این واکنش عارضه دارو نیست. این عارضه در نواحی اندمیک در غیربومیان شایعتر است و با شدت بیشتری نسبت به بومیان رخ می‌دهد. پاسخ گزینه "د" است.
۳. پیرانتل پاموات فعال‌کننده گیرنده نیکوتینی است که در درمان عفونتهای شایع نماتود مشابه آلبندازول و مبندازول عمل می‌کند. این دارو بر کرمهای بالغ در کولون اثر می‌کند اما بر تخم انگلها مؤثر نیست. این دارو عوارض جانبی گوارشی خفیفی دارد و سمیت کبدی ندارد. پیرانتل پاموات در درمان عفونتهای ناشی از سستودها یا فلوکها مؤثر نیست. پاسخ گزینه "ج" است.
۴. اگسامنیکین ممکن است تشنج ایجاد کند (بویژه در افرادی که سابقه اختلالات تشنجی دارند). این بیماران باید بستری شوند یا پرازی‌کوانتل دریافت کنند. اگسامنیکین در تمام مراحل عفونت *S. mansoni* مؤثر است (از جمله در بزرگی شدید کبد و طحال). این دارو به طور گسترده برای درمان گروهی به کار رفته است. این دارو در سایر انواع عفونت‌های شیتوزومایی مؤثر نیست و نباید در دوران بارداری تجویز شود. پاسخ گزینه "الف" است.
۵. پرازی‌کوانتل داروی انتخابی برای عفونت‌های ناشی از فلوک کبدی شرقی و کرم نواری ماهی است. هر دو نوع عفونت عمدتاً از راه مصرف ماهی خام ایجاد می‌شوند. نیکلوزامید داروی انتخابی برای عفونت‌های کرم نواری ماهی است، ولی بر کلونورکیس سیننسیس مؤثر نیست. آلبندازول در عفونت‌های کرم نواری ماهی مؤثر نیست، ولی در مرحله لاروی کرم نواری خوک (سیستی‌سرکوز) مؤثر است. پیرانتل پاموات بر علیه سستودها یا ترماتودها مؤثر نیست. پاسخ گزینه "د" است.
۶. پرازی‌کوانتل در بیماری هیداتید اثر کمی دارد، زیرا بر غشاء زایای داخلی کیوکوکوس گرانولوزیس حاضر در کیست‌های هیداتید اثر نمی‌گذارد. پاسخ گزینه "الف" است.
۷. پیرازین (در گزینه‌ها نیامده) و ایورمکتین با اثر بر گیرنده‌های GABA، فلج عضلانی را در نماتودها ایجاد می‌کنند. پیرانتل پاموات با مهار گیرنده‌های نیکوتینی،

پاسخ حفظ مهارت: شبیه‌درمانی ضد میکروبی در زمان بارداری

۱. براساس تقسیم‌بندی FDA، اگر خطر یک دارو در دوران بارداری بیش از هر گونه فایده احتمالی آن باشد، این دارو در گروه X قرار می‌گیرد. تاثیر این داروها در ایستار ناهنجاری‌های جنینی یا سقط در انسان ثابت شده است. این گروه مشتمل است بر ریبویرین (داروی ضد ویروس)، کپنین (داروی ضد مالاریا)، کلومیفن، ترکیبات ارگوت، اتیونامید، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، ایزوترتینوئین، میزوپروستول، استروژن کنژوگه و تالیدوماید نیز در این گروه هستند.
۲. در رابطه با داروهایی که در گروه D قرار می‌گیرند، شواهدی از خطر در انسان وجود دارد، لیکن فایده احتمالی ممکن است بیش از خطر دارو باشد. به بیان دیگر، این داروها در دوران بارداری ممنوعیت مصرف مطلق ندارند. مهم‌ترین داروهای این گروه، آمینوگلیکوزیدها (مانند ستتامایسین) و تتراسیکلین‌ها هستند. هرچند فلوروکینولون‌ها در گروه D قرار نمی‌گیرند، FDA تجویز آنها را در دوران بارداری مجاز نمی‌داند. بسیاری از داروهای دیگر در دوران بارداری باید با احتیاط تجویز شوند یا در صورت وجود داروی جایگزین، اصلاً تجویز نشوند.

عضلات را شل می‌کند. دی‌اتیل‌کاربامازین نیز عضله را شل می‌کند، ولی مکانیسم اثر آن ناشناخته است. گیجی (رانندگی برای ۲۴ ساعت انجام نشود)، یک عارضه شایع با اکسامکینین است. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. نیکلوزامید بر نماتودها و یا فلوک‌ها مؤثر نیست، بجز فلوک روده بزرگ. این دارو به همراه پرازیکوانتل برای درمان عفونت‌های کرم نواری به کار می‌رود، و معمولاً تک‌دوز آن مؤثر است. این دارو به میزان ناچیزی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و عوارض اندکی دارد. پاسخ گزینه "ه" است.

۹. آلبندازول با دوز لازم برای درمان نماتود روده‌ای، حتی در افراد مبتلا به سوءتغذیه یا ناتوان، تقریباً هیچ عارضه جانبی ندارد. ناراحتی گوارشی در اطفال مبتلا به آسکاریاز با بار انگلی شدید به همراه گیجی و سردرد خفیف روی دهد. دارو در اطفال زیر ۲ سال به خاطر گزارشات نادر تشنج ممنوع است. پاسخ گزینه "ه" است.

۱۰. مبندازول بر علیه هر دو نماتود در این کودک مؤثر است. آلبندازول و پیرانتل پاموات (در فهرست نیامده‌اند) نیز داروهای اولیه برای درمان عفونت‌های ترکیبی به علت کرم‌های قلابی و گرد هستند. پاسخ گزینه "ج" است.

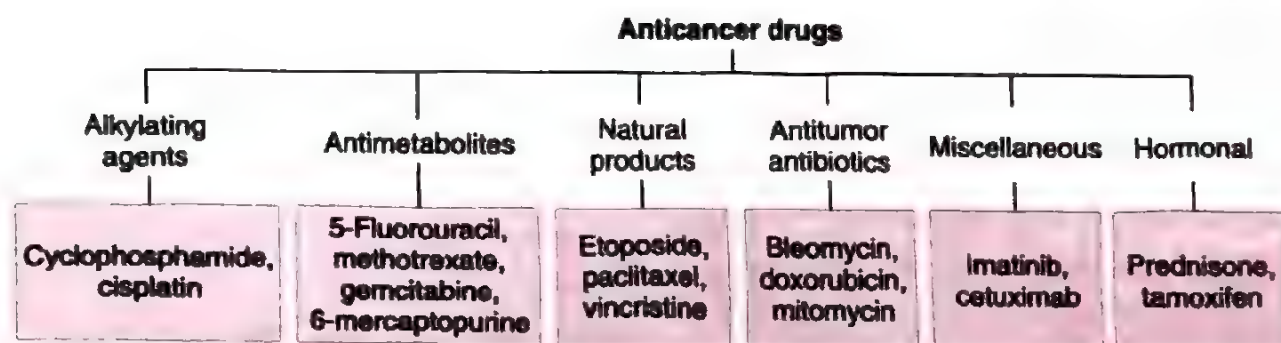
اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- کاربردهای بالینی و عوارض جانبی آلبندازول، مبندازول، دی‌اتیل‌کاربامازین، ایورمکتین، و پیرانتل پاموات را شرح دهید.
- برای هر یک از موارد زیر، یک داروی ضدکرم نام ببرید: (۱) تسهیل اثر GABA، (۲) افزایش تراوایی کلسیم در عضله، (۳) فعال کردن گیرنده‌های نیکوتینی، و (۴) اختلال در عملکرد میکروتوبول.
- کاربردهای بالینی و عوارض جانبی پرازیکوانتل و نیکلوزامید را توضیح دهید.

شیمی درمانی سرطان

شیمی درمانی سرطان چالش‌های زیادی را در فارماکولوژی برانگیخته است. از یک سو، تجویز داروهای ضدسرطان، موفقیت‌های قابل توجهی را در درمان بیماری‌هایی ایجاد کرده که بدون شیمی‌درمانی، بسیار مهلک هستند (از جمله لوسمی لنفوسیتیک حاد در اطفال، سرطان بیضه، لنفوم هوچکین). از سوی دیگر، برخی انواع سرطان به داروهای موجود جواب نمی‌دهند. به علاوه، داروهای ضدسرطان پرعارضه‌تر از سایر داروها هستند و لذا پزشک باید قبل از تجویز، فواید این داروها را نسبت به عوارض آنها به دقت بسنجد. بسیاری از داروهای موجود، سیتوتوکسیک هستند و بر تمام سلول‌های در حال تقسیم (سرطانی یا طبیعی) اثر می‌کنند. هدف نهایی در شیمی‌درمانی سرطان، تولید داروهایی است که سلول‌های سرطانی را به شکل انتخابی هدف قرار دهند. در حال حاضر، تعداد کمی از این داروها در دسترس هستند و تعداد بسیار بیشتری در حال ساخت می‌باشند.



هستند (شکل ۱-۵۴). تأثیر داروهای CCS بویژه در مواردی بارزتر است که درصد زیادی از سلول‌های تومور در حال تکثیر باشند (مثلاً زمانی که کسر رشد بالا باشد).

ب) فرضیه کشتن لگاریتمی

داروهای سیتوتوکسیک در مدل موشی لوسمی از کینتیک مرتبه اول تبعیت می‌کنند، در این مدل که در آن تمام سلول‌ها به طور فعال در حال رشد در چرخه سلولی‌اند، یک دوز مفروض، درصد ثابتی از یک جمعیت سلولی (نه تعداد

کینتیک چرخه سلولی در سرطان

الف) کینتیک چرخه سلولی

کینتیک جمعیت سلول‌های سرطانی و چرخه سلول‌های سرطانی، معیارهای مهمی برای تأثیر و کاربرد بالینی داروهای ضدسرطان هستند. برخی از داروهای ضدسرطان^۱ اختصاصاً بر سلول‌های توموری اثر می‌گذارند که به چرخه سلولی وارد شده‌اند؛ سایر داروها^۲ سلول‌های توموری را در هر دو مرحله چرخه‌ای و استراحت می‌کشند. (اگرچه سلول‌های داخل در مرحله چرخه‌ای حساس‌ترند). داروهای CCS معمولاً در یک مرحله خاص از چرخه سلولی، فعال‌تر

1- cell cycle - specific [CCS] drugs

2- cell cycle - nonspecific [CCNS] drugs

واژه‌های کلیدی

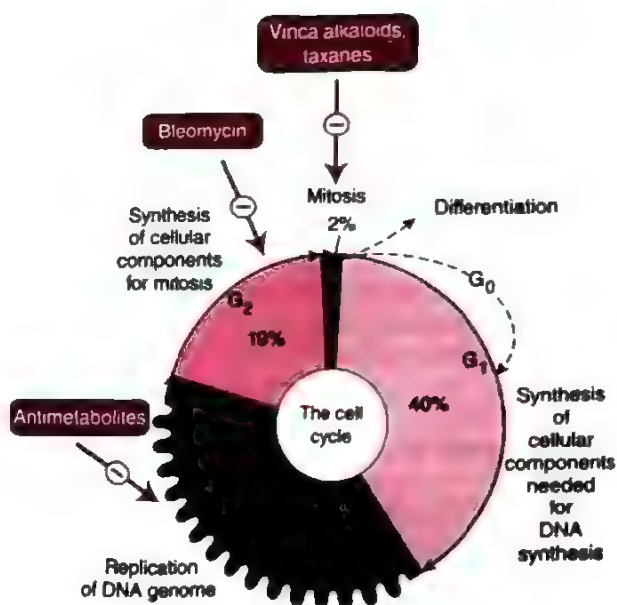
داروی غیر اختصاصی برای چرخه سلولی (CCNS)	یک داروی ضد سرطان که بر سلولهای بنیادین سرطانی، در هنگام عبور از مراحل مختلف چرخه سلولی و در مرحله استراحت، اثر می‌کند.
داروی اختصاصی برای چرخه سلولی (CCS)	یک داروی ضد سرطان که بر سلولهای بنیادین سرطانی، در هنگام عبور از مراحل مختلف چرخه سلولی (نه در مرحله G_0) اثر می‌کند.
کسر رشد	نسبتی از سلولهای یک تومور که فعالانه در حال تقسیم هستند.
سرکوب‌کننده مغز استخوان	دارویی که تولید سلولهای خونی بالغ (از جمله اریتروسیتها، لکوسیتها، و پلاکتها) را سرکوب می‌کند. این اثر به عنوان "سرکوب مغز استخوان" نیز شناخته می‌شود.
اونکوژن	شکل جهش یافته‌ای از یک ژن طبیعی که در تومورها یافت می‌شود و هرگاه در سلولهای غیر سرطانی فعال گردد، آنها را به رفتار سرطانی وادار می‌کند.

دوز کشنده $3\log$ از یک داروی مؤثر، جمعیت سلولهای سرطانی را از 10^{12} به 10^9 می‌رساند (تعداد کل سلولهایی که از بین رفته‌اند، $10^{12} - 10^9$ یا 999×10^9 سلول است). اگر جمعیت اولیه 10^6 سلول باشد، همان دوز تعداد را به 10^3 می‌رساند (تعداد کل سلولهایی که از بین رفته‌اند، $10^6 \times 999$ است). در هر دو مورد دوز تعداد سلولها را به اندازه $3\log$ کاهش داده است. اصل کلیدی دریافتی از این یافته به بدخیمی‌های خونی قابل تعمیر است (رابطه معکوس بین تعداد سلولهای تومور و قابلیت درمان‌پذیری) (شکل ۲-۵۴). مدل‌های ریاضی پیشنهاد می‌کنند که اغلب تومورهای توپر انسانی به روش تواندار (لگاریتمی) رشد نمی‌کنند و تا اندازه‌ای کسر رشد تومور با گذر زمان به خاطر محدودیت‌های تأمین خونی و سایر فاکتورها کاهش می‌یابد. در تومورهای توپر حساس به دارو، پاسخ به شیمی‌درمانی به این که تومور در کجای منحنی رشد خود، قرار دارد بستگی دارد.

پ) مقاومت به داروی ضدسرطان

مقاومت به دارو یک چالش جدی در شیمی‌درمانی سرطان است. مکانیسم‌های مقاومت عبارتند از:

۱. افزایش ترمیم DNA — افزایش سرعت ترمیم DNA می‌تواند عامل مقاومت باشد و اهمیت ویژه‌ای در مورد اکثر داروهای آلکیله‌کننده و سیس‌پلاتین دارد.



شکل ۱-۵۴. مراحل از چرخه سلولی که نسبت به اثر داروهای CCS حساس هستند. تمام سلولهای در حال تقسیم — طبیعی یا نئوپلاستیک قبل و در جریان تقسیم، باید از این مراحل عبور کنند. اثرات داروی CCS ممکن است به یک مرحله اختصاصی محدود نباشد، ولی سلولهای تومور معمولاً در آن مرحله، بیشترین پاسخ را به دارو نشان می‌دهند. داروهای CCNS بر سلولهای تومور در حین تقسیم فعالانه و در مرحله استراحت (G_0) اثر می‌کنند.

ثابتی از سلولها را می‌کشد. براساس فرضیه کشتن لگاریتمی^۱، دامنه کشتن سلولهای تومور توسط داروهای ضدسرطان، یک تابع لگاریتمی است. به عنوان مثال، یک

۴. کاهش فعالیت پیش‌دارو — مقاومت به آنتی‌متابولیت‌های پورینی (مرکاپتوپورین، تیوگوانین) و آنتی‌متابولیت‌های پیریمیدینی (سیتارابین، فلورواوراسیل) ممکن است ناشی از کاهش فعالیت آنزیم‌های توموری باشد که برای تبدیل این پیش‌داروها به متابولیت‌های سیتوتوکسیک لازم هستند.

۵. غیرفعال کردن داروهای ضدسرطان — افزایش فعالیت آنزیم‌هایی که می‌توانند داروهای ضدسرطان را غیرفعال کنند، یکی از مکانیسم‌های مقاومت تومور به اکثر آنتی‌متابولیت‌های پورینی و پیریمیدینی است.

۶. کاهش تجمع دارو — در این نوع مقاومت چند دارویی، بروز یک ژن طبیعی (ژن *MDR1*) برای ساخت یک گلیکوپروتئین سطح سلول (P - گلیکوپروتئین) افزایش می‌یابد. این مولکول ناقل، در خروج سریع بسیاری از داروهای ضدسرطان از سلول‌های مقاوم نقش دارد.

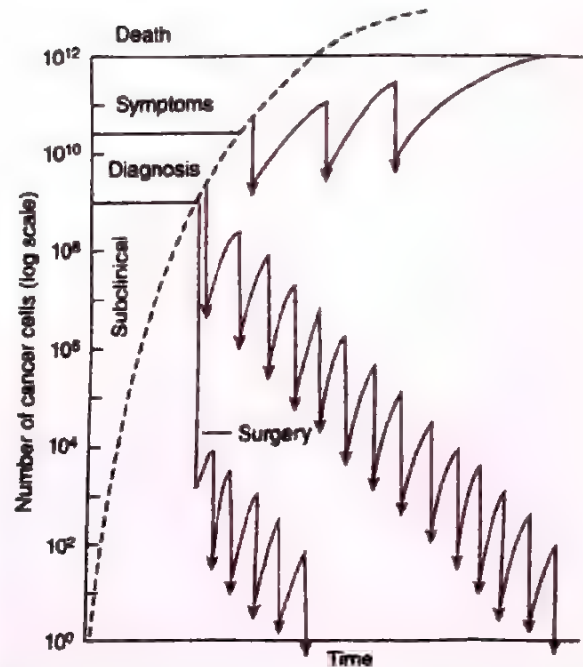
راهنماها در شیمی درمانی سرطان

الف) راهنماهای درمان سرطان

شیمی درمانی در سه زمینه بالینی اصلی به کار می‌رود.

۱. شیمی درمانی القایی اولیه^۱ - دارودرمانی برای درمان اولیه سرطان‌های خونی و سرطان‌های توپر پیشرفته‌ای که درمان جایگزینی ندارند، تجویز می‌شود. اگرچه القای اولیه می‌تواند برای تعداد کمی از بیماران مبتلا به متاستاز (تهاجم توموری) پیشرفته شفا بخش باشد (مانند لنفوما، لوکمی میلوژن حاد، سرطان سلول زایا، کوریوکارسینوم، چند سرطان دوران طفولیت) در خیلی از موارد هدف از درمان، تسکین علائم سرطان، بهبود کیفیت زندگی و افزایش زمان پیشرفت تومور می‌باشد.

۲. شیمی درمانی نئوادجوانت^۲ - به کاربرد شیمی درمانی در بیمارانی که سرطان‌های موضعی دارند و تحت درمان



شکل ۲-۵۴. ارتباط، بر مبنای فرضیه گشتن لگاریتمی، بین تعداد سلول‌های تومور و سه رویکرد درمانی دارویی و بدون درمان (خط چین). در پروتکل مشخص شده در نمودار بالا درمان غیر تکرار شونده (که با پیکان نشان داده شده است) بقا را افزایش می‌دهد اما احتمال عود علائم در بین درمان‌ها و مرگ ناگهانی نیز وجود دارد. با رژیم درمانی مشخص شده در نمودار وسط که شدیدتر است و زودتر شروع می‌شود شفا پس از تعداد زیادی از چرخه‌های درمانی حاصل می‌شود. در درمان مشخص شده در نمودار پایین، جراحی زودرس مقداری از بافت تومور را برمی‌دارد و شیمی درمانی کمکی شدید به اندازه کافی برای دستیابی به شفا کافی است.

۲. تولید مواد به دام اندازنده — برخی از تومورها، تولید مواد به دام اندازنده تیول (مانند گلو تاتیون) را افزایش می‌دهند که این، عملکرد آن دسته از داروهای ضدسرطان را که مواد الکتروفیل تولید می‌کنند، مختل می‌سازد. این مکانیسم مقاومت در برابر بلئومایسین، سیس پلاتین و آنتراسیکلین‌ها ملاحظه می‌شود.

۳. تغییر در آنزیم‌های هدف — تغییر در حساسیت یک آنزیم هدف (دی‌هیدروفولات ردوکتاز) و افزایش تولید این آنزیم، از مکانیسم‌های مقاومت سلول‌های تومور به متوترکسات می‌باشد.

خونریزی دهنده را کاهش می دهد. دکسرازوکسان^۲ تشکیل رادیکال های آزاد را مهار می کند و می تواند از عوارض قلبی آنتراسیکلین ها (مانند دوکسوروبیسین) پیشگیری کند.

داروهای آلکیله کننده

این داروها عبارتند از نیتروژن موستاردها (کلرامبوسیل^۳، سیکلوفسفامید^۴، مکلو رتامین^۵)، نیتروزاورده ها (کارموستین^۶، لوموستین^۷) و آلکیل سولفات ها (بوسولفان^۸). سایر داروهایی که تأثیر آنها تاحدودی شبیه به داروهای آلکیله کننده است، عبارتند از: سیس پلاتین^۹، داکاربازین^{۱۰} و پروکاربازین^{۱۱}.

داروهای آلکیله کننده داروهای CCNS هستند. این داروها مولکول های واکنش گری را تولید می کنند که گروه های نوکلئوفیل واقع در بازهای DNA (بوژه در موقعیت گوانین N-7) را آلکیله می کنند. در نتیجه، پیوند بین بازها تشکیل می شود که جفت شدن بازها را مختل می کند و رشته DNA را می شکند. مقاومت سلول تومور به این داروها، ناشی از افزایش ترمیم DNA، کاهش نفوذ دارو به سلول، و یا تولید مواد به دام اندازنده (نظیر تیول ها) می باشد.

الف) سیکلوفسفامید

۱. فارماکوکینتیک — متابولیسم سیکلوفسفامید توسط سیتوکروم P450 کید، برای آغاز فعالیت ضد موتور ضروری است. یکی از فرآورده های این متابولیسم، آکرولئین است.

۲. کاربردهای بالینی — کاربردهای سیکلوفسفامید عبارتند از: لنفوم غیر هوچکین، لوکمی، سرطان پستان، سرطان تخمدان و نوروبلاستوم.

۳. عوارض — ناراحتی گوارشی، سرکوب مغز استخوان، و ریزش مو از عوارض این دارو هستند. سیستمیت

جایگزینی موضعی مثلاً جراحی قرار گرفته اند، می گویند. هدف بالابردن تأثیر درمان موضعی است.

۳. شیمی درمانی ادجوانت (کمکی) — در درمان خیلی از تومورهای توپر، شیمی درمانی به عنوان یک کمک کننده مهم در عملیات درمان موضعی مانند جراحی یا اشعه درمانی به کار می رود. هدف کاهش خطر عود موضعی یا سیستمیک و بالابردن بقای عاری از عود بیمار است.

ب) اصول درمان ترکیبی

شیمی درمانی با ترکیبی از داروهای ضد سرطان معمولاً کشتن لگاریتمی را به شدت افزایش می دهد و در برخی موارد، تأثیر هم افزا حاصل می شود. رژیم ترکیبی برای یک جمعیت ناهمگن از سلول های سرطانی، سیتوتوکسیک است و ممکن است از ایجاد کلون های مقاوم پیشگیری کند. رژیم ترکیبی حاوی داروهای CCNS و CCS، برای هر دو گروه سلول های در حال تقسیم و در حال استراحت ممکن است سیتوتوکسیک باشد. رعایت اصول زیر برای انتخاب داروهای مناسب در شیمی درمانی ترکیبی ضروری است:

- (۱) هر دارو باید به تنهایی علیه سرطان مورد نظر مؤثر باشد.
- (۲) مکانیسم اثر داروها باید متفاوت باشد.
- (۳) مقاومت متقاطع بین داروها باید حداقل باشد.
- (۴) عوارض جانبی داروها باید متفاوت باشد (جدول ۱-۵۴).

پ) درمان نجات دهنده

یک شیوه برای کاهش عوارض جانبی داروهای ضد سرطان، درمان نجات دهنده است. به عنوان مثال، دوز بالای متوترکسات را می توان به مدت ۳۶ تا ۴۸ ساعت تجویز کرد و قبل از بروز سمیت شدید برای سلول های دستگاه گوارش و مغز استخوان، درمان را متوقف نمود. سپس لوکوورین (فرمیل تتراهیدروفولات) تجویز می شود که تجمع آن در سلول های سرطانی بیش از سلول های سالم است. با این کار، سلول های نرمال نجات می یابند، زیرا لوکوورین مرحله دی هیدروفولات ردوکتاز در ساخت اسید فولیک را دور می زند.

مرکاپتواتان سولفونات (مسنا)^۱ آکرولئین آزاد شده از سیکلوفسفامید را به دام می اندازد و لذا احتمال بروز سیستمیت

1- Mesna 2- Dexrazoxane

3- Chlorambucil

4- Cyclophosphamide

5- Mechlorethamine

7- Lomustine 8- Busulfan

10- Dacarbazine

6- Carmustine

9- Cisplatin

11- Procarbazine

جدول ۱- ۵۴. نمونه‌هایی از رژیم‌های دارویی شیمی درمانی سرطان. (سعی نکنید نوع رژیم درمانی را برای هر نوع سرطان حفظ کنید. مطالب این فصل از کتاب بر مکانیسم اثر داروها، عوارض جانبی محدودکننده دوز و مکانیسم‌های عمومی مقاومت دارویی متمرکز است).

Diagnosis	Examples of Commonly Used Anticancer Drugs
Acute lymphocytic leukemia in children	Prednisone, vincristine, and asparaginase or an anthracycline, plus intrathecal methotrexate
Acute myelogenous leukemia in adults	Cytarabine and idarubicin or daunorubicin
Breast carcinoma	Cytotoxic agents, hormonal therapy with tamoxifen or an aromatase inhibitor (eg, anastrozole), trastuzumab
Chronic myelogenous leukemia	Imatinib, newer tyrosine kinase inhibitors, interferon
Colon carcinoma	Fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin
Hodgkin's lymphoma	ABVD regimen: doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vincristine, dacarbazine, and prednisone
Non-Hodgkin's lymphoma	CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) plus rituximab
Ovarian carcinoma	Paclitaxel and carboplatin
Pancreatic carcinoma	Gemcitabine and erlotinib
Prostate carcinoma	GnRH agonist (eg, leuprolide) or antagonist (eg, abarelix) and androgen receptor antagonist
Lung carcinoma	Carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab
Testicular carcinoma	PEB regimen: cisplatin (Platinol), etoposide, and bleomycin

GnRH, gonadotropin-releasing hormone.

پ) آنالوگ‌های پلاتینیوم (سیس پلاتین، کربو پلاتین، اکسالی پلاتین)^۱

۱. فارماکوکینتیک — داروهای بر پایه پلاتینوم از راه وریدی تجویز می‌شوند؛ این داروها در اکثر بافت‌های بدن توزیع می‌شود و پاکسازی آن‌ها از راه کلیه، به شکل داروی بدون تغییر است.

۲. کاربردهای بالینی — سیس پلاتین معمولاً به عنوان جزئی از شیمی درمانی ترکیبی برای کارسینوم بیضه و سرطان‌های مثانه، ریه و تخمدان تجویز می‌شود. کاربردهای بالینی کربو پلاتین، مشابه است. اکسالی پلاتین در سرطان پیشرفته کولون به کار می‌رود.

۳. عوارض — سیس پلاتین سبب ناراحتی گوارشی و سمیت کبدی خفیف شده و با عوارض عصبی (نوریت محیطی و آسیب عصب شنوایی) و کلیوی همراه است. آسیب کلیوی با استفاده از مانیتول و هیدراسیون کاهش

خونریزی دهنده در اثر تولید آکروئین روی می‌دهد و احتمال آن را با تجویز مایعات کافی و استفاده از مرکابتواتان سولفونات (مسنا) می‌توان کاهش داد. به علاوه، سیکلوفسفامید می‌تواند اختلال عملکرد قلبی، عوارض ریوی، و سندرم ترشح نامناسب ADH را ایجاد کند.

ب) مکوراتامین

۱. مکانیسم اثر و فارماکوکینتیک — مکوراتامین در بدن، خودبه‌خود به یک فرآورده توکسیک و واکنشگر تبدیل می‌شود.

۲. کاربردهای بالینی — مکوراتامین به عنوان جزئی از رژیم‌های درمان در لنفوم هوچکین و غیرهوچکین به کار می‌رود.

۳. عوارض — ناراحتی گوارشی، سرکوب مغز استخوان، ریزش مو و نازایی شایع هستند. مکوراتامین به شدت تاول‌زا است.

آنتی متابولیت‌ها

آنتی‌متابولیت‌ها ساختمانی شبیه ترکیبات آندوژن دارند و آنتاگونیست اسید فولیک (متوترکسات)، پورین‌ها (مرکاپتوپورین، تیوگوانین) یا پیریمیدین‌ها (فلورواوراسیل، سیتارابین، جمسیتابین) هستند. آنتی‌متابولیت‌ها داروهای CCS هستند و عمدتاً در مرحله S چرخه سلولی اثر می‌کنند. آنتی‌متابولیت‌ها علاوه بر اثر سیتوتوکسیک بر سلول‌های نئوپلاستیک، سرکوب‌کننده دستگاه ایمنی هستند (فصل‌های ۳۶ و ۵۵ را ببینید).

الف) متوترکسات

۱. مکانیسم اثر و مقاومت — متوترکسات یک مهارکننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز است. این اثر به کاهش ساخت تیمیدیلات، نوکلئوتیدهای پورینی و اسیدهای آمینه می‌انجامد و لذا متابولیسم اسید نوکلئیک و پروتئین را مختل می‌کند (شکل ۲-۳۳). تشکیل مشتقات پلی‌گلوتاماتی متوترکسات، برای ایجاد اثرات سیتوتوکسیک، مهم است. مکانیسم‌های مقاومت تومور عبارتند از: کاهش تجمع دارو، تغییر در حساسیت یا فعالیت دی‌هیدروفولات ردوکتاز، و کاهش تشکیل پلی‌گلوتامات‌ها.

۲. فارماکوکینتیک — متوترکسات از راه خوراکی یا داخل وریدی، به خوبی به بافت‌های بدن (به جز CNS) نفوذ می‌کند. متوترکسات متابولیزه نمی‌شود و کلیرانس آن به عملکرد کلیوی بستگی دارد. تجویز مایعات کافی برای پیشگیری از تشکیل بلور در توبول‌های کلیه لازم است.

۳. کاربردهای بالینی — متوترکسات در کوریوکارسینوم، لوسمی‌های حاد، لنفوم غیرهوچکین، لنفوم اولیه CNS، سرطان سر و گردن و سرطان مثانه و سرطان پستان مؤثر است. به علاوه، متوترکسات در آرتریت روماتوئید و پسوریازیس (فصل ۳۶) و در حاملگی نابجا به کار می‌رود.

۴. عوارض — عوارض جانبی شایع آن عبارتند از: سرکوب مغز استخوان و اثرات نامطلوب بر پوست و مخاط گوارشی (موکوزیت). اثرات نامطلوب متوترکسات بر سلول‌های سالم

می‌یابد. کاربوپلاتین نسبت به سیس‌پلاتین سمیت کمتری دارد و کمتر از آن وزوز گوش و افت شنوایی ایجاد می‌کند اما عارضه سرکوب مغز استخوان آن بیشتر است. اکسالی‌پلاتین سبب عارضه عصبی می‌شود که نیاز به کاهش دوز دارد.

ت) پروکاربازین

۱. مکانیسم اثر — پروکاربازین یک ماده واکنش‌گر است که پراکسید هیدروژن تولید می‌کند. با تولید رادیکال‌های آزاد، رشته DNA شکسته می‌شود.

۲. فارماکوکینتیک — پروکاربازین از راه خوراکی تجویز می‌شود و به اکثر بافت‌ها (از جمله مایع مغزی - نخاعی) نفوذ می‌کند. این دارو از طریق متابولیسم کبدی حذف می‌شود.

۳. کاربردهای بالینی — کاربرد اصلی این دارو به عنوان جزئی از رژیم‌های درمانی در لنفوم هوچکین و غیرهوچکین و تومورهای مغزی است.

۴. عوارض — عوارض جانبی عبارتند از: سرکوب مغز استخوان، تحریک دستگاه گوارش، اختلال عملکرد CNS، نوروپاتی محیطی و عوارض جلدی. پروکاربازین بسیاری از آنزیم‌ها (از جمله MAO و آنزیم‌های دخیل در متابولیسم کبدی داروها) را مهار می‌کند. واکنش شبه‌دی‌سولفیرام با اتانول گزارش شده است. این دارو می‌تواند لوسمی ایجاد کند.

ث) سایر داروهای آلیله‌کننده

گاه بوسولفان در لوسمی میلوژن مزمن تجویز می‌شود. مصرف این دارو ممکن است به نارسایی آدرنال، فیبروز ریوی و افزایش رنگدانه پوست بیانجامد. کارموستین و لوموستین به شدت محلول در چربی هستند و به عنوان داروی کمکی در درمان تومورهای مغزی به کار می‌روند. داکاربازین در بیماری هوچکین به عنوان جزئی از رژیم‌های درمانی به کار می‌رود. مصرف این دارو با ریزش مو، بثورات جلدی، ناراحتی گوارشی، سرکوب مغز استخوان، حساسیت به نور و یک سندرم شبه آنفلوانزا همراه است.

بدن، ممکن است با اسید فولینیک (لوکوورین) کاهش یابد؛ به این شیوه، "نجات توسط لوکوورین" گفته می‌شود. تجویز درازمدت متوترکسات به سمیت کبدی و ارتشاحات و فیبروز ریوی منجر می‌شود.

ب) مرکاپتوپورین^۱ (6-MP) و تیوگوانین^۲ (6-TG)

۱. مکانیسم اثر و مقاومت — مرکاپتوپورین و تیوگوانین آنتی‌متابولیت‌های پورینی هستند. هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفرازها (HGPRTase) این دو دارو را به نوکلئوتیدهای سمی تبدیل می‌کنند که چند آنزیم دخیل در متابولیسم پورین را مهار می‌کنند. مکانیسم‌های مقاومت عبارتند از: کاهش فعالیت HGPRTase یا افزایش تولید فسفاتازهای قلیایی که نوکلئوتیدهای سمی را غیرفعال می‌کنند.

۲. فارماکوکینتیک — مرکاپتوپورین و تیوگوانین به دلیل متابولیسم عبور اول توسط آنزیم‌های کبدی، فراهمی‌زیستی خوراکی پایینی دارند. فبوسکوستات و آلوپورینول متابولیسم مرکاپتوپورین (توسط گزانتین اکسیداز) را مهار می‌کنند.

۳. کاربردهای بالینی — آنتی‌متابولیت‌های پورینی عمدتاً در لوسمی‌های حاد و لوسمی میلوسیتیک مزمن به کار می‌روند.

۴. عوارض — سرکوب مغز استخوان محدودکننده دوز است، ولی اختلال عملکرد کبد (کلستاز، زردی، نکروز) نیز ممکن است رخ دهد.

پ) فلورواوراسیل (5-FU)

۱. مکانیسم اثر — فلورواوراسیل در بدن به ۵-فلورو-۲-دئوکسی‌اوریدین -۵-، منوفسفات (5-FdUMP) تبدیل می‌شود که تیمیدیلالات سنتاز را مهار می‌کند و به "مرگ سلول در اثر فقدان تیمین" می‌انجامد. ادغام FdUMP با DNA ساخت DNA و فعالیت آن را مهار می‌کند در حالی که ادغام متابولیت دیگر 5-FU یعنی ۵-فلورویدین -۵- تری‌فسفات (FUTP) با RNA ساخت RNA و فعالیت

آن تداخل می‌کند. مکانیسم‌های مقاومت عبارتند از: کاهش فعالیت 5-FU، افزایش فعالیت تیمیدیلالات سنتاز، و کاهش حساسیت این آنزیم به دارو.

۲. فارماکوکینتیک — فلورواوراسیل از راه وریدی تجویز و در سراسر بدن (از جمله مایع مغزی - نخاعی) توزیع می‌شود. حذف آن عمدتاً از راه متابولیسم است.

۳. کاربردهای بالینی — فلورواوراسیل در سرطان‌های مثانه، پستان، کولون، سر و گردن، کبد، و تخمدان به کار می‌رود. این دارو را می‌توان به شکل موضعی در کراتوزها و کارسینوم سلول قاعده‌ای سطحی تجویز کرد.

۴. عوارض — ناراحتی گوارشی، سرکوب مغز استخوان و ریزش مو شایع است.

ت) سیتارابین^۳ (ARA-C)

۱. مکانیسم اثر و مقاومت دارویی — سیتارابین (سیتوزین آرابینوزید) یک آنتی‌متابولیت پیریمیدینی است. کینازها این دارو را به شکل فعال AraCTP تبدیل می‌کنند که یک مهار کننده DNA پلیمراز است. سیتارابین اختصاصی‌ترین آنتی‌متابولیت برای مرحله S چرخه سلول تومور است. مقاومت به سیتارابین ممکن است در اثر کاهش برداشت این دارو یا کاهش تبدیل آن به AraCTP رخ دهد.

ث) جمسیتابین^۴

۱. مکانیسم — جمسیتابین یک آنالوگ داکسی‌سیتیدین است که به شکل نوکلئوتیدی دی‌فسفات و تری‌فسفات تبدیل می‌شود. جمسیتابین دی‌فسفات، ریبونوکلئوتید ردوکتاز را مهار می‌کند و بدین ترتیب سبب کاهش داکسی‌ریبونوکلئوزید تری‌فسفات موردنیاز برای ساخت DNA می‌شود. جمسیتابین تری‌فسفات وارد DNA شده و سبب ختم زنجیره‌ها می‌شود.

۲. فارماکوکینتیک — دفع آن عمدتاً توسط متابولیسم

1- Mercaptopurine

2- Thioguanine

3- Cytarabine

4- Gemcitabine

صورت می گیرد.

به کار می رود.

۴. سمیت — وین بلاستین و وینورلین ناراحتی گوارشی، ریزش مو و سرکوب مغز استخوان ایجاد می کنند. تجویز وین کریستین به سرکوب شدید مغز استخوان نمی انجامد، اما عوارض عصبی نظیر از بین رفتن رفلکس ها، نوریت محیطی و ایلئوس فلجی ممکن است روی دهد.

ب) اتوپوزید و تنی پوزید

۱. مکانیسم اثر — اتوپوزید یک مشتق نیمه صناعی پودوفیلوتوکسین است که به دلیل مهار توپوایزومراز II، تجزیه DNA را افزایش می دهد. این دارو عمدتاً در اواخر مرحله S و اوایل مرحله G₂ چرخه سلولی عمل می کند. تنی پوزید یک آنالوگ با ویژگی های فارماکولوژیک بسیار مشابه است.

۲. فارماکوکینتیک — اتوپوزید از راه خوراکی به خوبی جذب و در اکثر بافت های بدن توزیع می شود. دفع آن عمدتاً از راه کلیه است. کاهش دوز در افراد مبتلا به اختلالات کلیوی ضروری است.

۳. کاربردهای بالینی — این داروها در رژیم های ترکیبی برای درمان لنفوما و سرطان ریه، معده و سرطان سلول زایا تجویز می شوند.

۴. عوارض — تحریک گوارشی، ریزش مو و سرکوب مغز استخوان با تجویز این داروها روی می دهد.

پ) توپوتکان و ایرینوتکان

۱. مکانیسم اثر — این داروها از طریق مهار توپوایزومراز I سبب آسیب DNA می شوند. آسیب DNA باعث مهار یک آنزیم مسؤول برش و اتصال مجدد DNA تک رشته ای در مرحله ترمیم طبیعی DNA ایجاد می شود.

۳. استفاده بالینی — جمسیتابین ابتدا برای درمان سرطان لوزالمعده پذیرفته شد و امروزه به طور گسترده در درمان سرطان غیرسلول کوچک ریه، سرطان مثانه و لنفوم غیرهوجکین مورد استفاده قرار می گیرد.

۴. عوارض — عمدتاً سرکوب مغز استخوان (به ویژه نوتروپنی) رخ می دهد. عوارض ریوی نیز دیده شده است.

داروهای طبیعی ضد سرطان

این داروهای CCS با منشأ گیاهی هستند. مهم ترین آکالوئیدهای گیاهی عبارتند از: آکالوئیدهای وینکا (وین بلاستین^۱، وین کریستین^۲، وینورلین^۳)، پودوفیلوتوکسین ها (اتوپوزید^۴، تنی پوزید^۵)، کامپتوتکین ها (توپوتکان^۶، ایرینوتکان^۷) و تاگزان ها (پاکلیتاکسل^۸، دوسیتاکسل^۹).

الف) وین بلاستین، وین کریستین، وینورلین

۱. مکانیسم اثر — آکالوئیدهای وینکا با جلوگیری از تبدیل دیمرهای توبولین به میکروبتول ها، تشکیل دوک میتوزی را مختل می کنند. این داروها عمدتاً در مرحله M چرخه سلولی سرطان عمل می کنند. مقاومت ممکن است در اثر افزایش خروج دارو از سلول های تومور توسط یک ناقل غشایی روی دهد.

۲. فارماکوکینتیک — این داروها را باید از راه تزریقی تجویز کرد. داروها به اکثر بافت ها (به جز مایع مغزی - نخاعی) نفوذ می کنند. کلیرانس آنها عمدتاً از طریق ترشح صفراوی است.

۳. کاربردهای بالینی — وین کریستین برای درمان لوسمی های حاد، لنفوم ها، تومور ویلمز، و نوروبلاستوم به کار می رود. وین بلاستین برای درمان لنفوم ها، نوروبلاستوم، کارسینوم بیضه، و سارکوم کاپوزی به کار می رود. وینورلین در سرطان غیرسلول کوچک ریه و سرطان پستان

1- Vmblastine	2- Vincristine
3- Vimorelbine	4- Etoposide
5- teniposide	6- topotecan
8- Paclitaxel	7- Irinotecan
	9- Docetaxel

ساختمان‌های متفاوت می‌باشد، از جمله آنتراسیکلین‌ها، بلنومایسین، و میتومایسین.

الف) آنتراسیکلین‌ها

۱. مکانیسم اثر — این آنتراسیکلین‌ها (دوکسوروبیسین^۱، دانوروبیسین^۲، ایداروبیسین^۳، اپیروبیسین^۴، میتوکسانترون^۵) می‌توانند خود را در بین جفت‌های باز جای دهند، و توپوایزومراز II را مهار و رادیکال‌های آزاد را تولید کنند. این داروها ساخت RNA و DNA را متوقف می‌کنند و DNA را برش می‌دهند؛ هم‌چنین غشاء سلولی را تخریب می‌کنند. آنتراسیکلین‌ها داروهای CCNS هستند.

۲. فارماکوکینتیک — دوکسوروبیسین و دانوروبیسین را باید از راه وریدی تجویز کرد. این داروها در کبد متابولیزه می‌شوند. متابولیت‌ها از راه صفرا و ادرار دفع می‌شوند.

۳. کاربردهای بالینی — دوکسوروبیسین در درمان بیماری لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، میلوم‌ها، سارکوم‌ها، و سرطان‌های پستان، ریه، تخمدان و تیروئید به کار می‌رود. کاربرد اصلی دانوروبیسین در لوسمی‌های حاد است. ایداروبیسین (یک آنتراسیکلین جدید) در لوسمی میلوزن حاد به کار می‌رود. اپیروبیسین در سرطان پستان و معده - مری به کار می‌رود. میتوکسانترون در لوسمی حاد میلوئید، لنفوم غیرهوچکین، سرطان پستان، معده - مری به کار می‌رود.

۴. عوارض — تجویز این داروها به سرکوب مغز استخوان، ناراحتی گوارشی و ریزش شدید مو می‌انجامد. بارزترین عارضه جانبی آنها، سمیت قلبی است که در ابتدا به شکل اختلال در الکتروکاردیوگرام (و احتمال آریتمی) و متعاقباً کاردیومیوپاتی و نارسایی احتقانی قلب وابسته به دوز می‌باشد. دکس-سرازوکسان (یک ماده جاذب رادیکال‌های آزاد) ممکن است در مقابل عوارض قلبی وابسته به دوز محافظت نماید. به نظر می‌رسد فرمولاسیون لیپوزومی دوکسوروبیسین، عوارض قلبی کمتری دارد.

۲. فارماکوکینتیک — ایرینوتکان یک پیش‌دارو است که در کبد به یک متابولیت فعال SN-38، تبدیل می‌شود. توپوتکان دفع کلیوی دارد اما ایرینوتکان و متابولیت آن از صفرا و مدفوع، دفع می‌گردند. تنوع ژنتیکی اثر زیادی بر متابولیسم ایرینوتکان دارد (فصل ۵). سمیت بیش از حد در افراد دارای واریانت UGT1A که منجر به فعالیت گلوکوروئیداسیون پایین می‌گردد، دیده می‌شود.

۳. کاربرد بالینی — توپوتکان به عنوان درمان خط دوم سرطان پیشرفته تخمدان و سرطان سلول کوچک ریه به کار می‌رود. ایرینوتکان در درمان سرطان متاستاتیک کولورکتال به کار می‌رود.

۴. عوارض — سرکوب مغز استخوان و اسهال دو عارضه مهم این داروها هستند.

ت) پاکلیتاکسل و دوسیتاکسل

۱. مکانیسم اثر — پاکلیتاکسل و دوسیتاکسل با تشکیل دوک میتوز تداخل ایجاد می‌کنند. عملکرد آنها با آلکالوئیدهای وینکا متفاوت است - آنها از تجزیه میکروتوبول‌ها به منومرهای توبولین جلوگیری می‌کنند.

۲. فارماکوکینتیک — پاکلیتاکسل و دوسیتاکسل از راه وریدی تجویز می‌شوند.

۳. کاربردهای بالینی — تاگزان‌ها در سرطان‌های توپر مثل پستان، تخمدان، ریه، معده، مری، پروستات، مثانه و سر و گردن به کار می‌روند.

۴. عوارض — عوارض جانبی پاکلیتاکسل عبارتند از: نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، بروز بالای نوروپاتی محیطی و احتمال بیش حساسیتی در حین انفوزیون دارو. عوارض جانبی دوسیتاکسل عبارتند از: سمیت عصبی و سرکوب مغز استخوان.

آنتی بیوتیک‌های ضد تومور

این گروه از داروهای ضدسرطان، شامل چندین دارو با

ریوی، کبدی و کلیوی روی می دهد.

داروهای متفرقه ضد سرطان

(الف) مهارکننده های تیروزین کیناز

ایماتینیب^۳ نمونه ای از یک داروی ضدسرطانی انتخابی است که با اطلاع از اونکوژن اختصاصی ساخته شده است. این دارو فعالیت تیروزین کینازی فرآورده پروتئینی اونکوژن Bcr-Abl را مهار می کند؛ این پروتئین در لوسمی میلوزن مزمن (CML) همراه با جابجایی کروموزوم فیلادلفیا تولید می شود. ایماتینیب علاوه بر CML، در تومورهای استرومای دستگاه گوارش مفید است؛ این تومورها تیروزین کیناز c-kit تولید می کنند که دارو آن را مهار می کند. مقاومت ممکن است در اثر جهش ژن Bcr-Abl روی دهد. عوارض جانبی ایماتینیب عبارتند از: اسهال، درد عضلانی، و احتباس مایع و نارسایی احتقانی قلب. **داساتینیب^۴** و **نیلوتینیب^۵** و بوسوتینیب مهارکننده های جدید کیناز ضد سرطان هستند.

(ب) مهارکننده های گیرنده عوامل رشد

تراستوزوماب^۶ یک آنتی بادی تکدودمانی علیه یک پروتئین سطحی در تومورهای پستان است که گیرنده HER-2/neu برای عامل رشد اپیدمی را به میزان زیادی بیان می کنند. عوارض حاد این آنتی بادی عبارتند از: تهوع، استفراغ، لرز، تب و سردرد. تراستوزوماب می تواند اختلال کارکرد قلبی، از جمله نارسایی احتقانی قلب ایجاد کند.

داروهای متعددی گیرنده های عامل رشد اپیدرمی (EGFR) را مهار می کنند که نقش آنها از گیرنده Her-2/neu عامل رشد اپیدرمی که توسط تراستوزوماب هدفگیری می شود مجزا است. EGFR در مسیرهای پیامرسان دخیل در تکثیر سلولی، مهاجم و متاستاز و رگرایی (آنژیوژنز) نقش دارد. این گیرنده همچنین در مهار فعالیت کشندگی سلول، توسط برخی داروهای ضدسرطان و پرتودرمانی حایز نقش است. **ستوکسیماب^۷** یک آنتی بادی تکدودمانی بر علیه دومین خارج سلولی EGFR است. این

(ب) بلئومایسین^۱

۱. مکانیسم اثر — بلئومایسین مخلوطی از گلیکوپپتیدها است. این دارو رادیکال های آزاد تولید می کند که با اتصال به DNA، آن را می شکنند و ساخت DNA را متوقف می کنند. بلئومایسین یک داروی CCS است که در مرحله G₂ چرخه سلولی تومور اثر می کند.

۲. فارماکوکینتیک — بلئومایسین را باید از راه تزریقی تجویز کرد. آمینوپپتیدازهای بافتی این دارو را غیرفعال می کنند ولی بخشی از دارو بدون تغییر از راه کلیه دفع می شود.

۳. کاربردهای بالینی — بلئومایسین جزئی از شیمی درمانی ترکیبی برای بیماری هوجکین و سرطان بیضه است. به علاوه، این دارو برای درمان لنفوم و کارسینوم سلول سنگفرشی به کار می رود.

۴. عوارض — بلئومایسین عوارض ریوی دارد (از جمله پنومونی و فیبروز) که بتدریج ایجاد می شود و محدود کننده دوز است. واکنش های بیش حساسیتی (لرز، تب، آنافیلاکسی) و واکنش های جلدی - مخاطی (ریزش مو، تشکیل تاول، هیپرکراتوز) شایع است.

(پ) میتومایسین^۲

۱. مکانیسم اثر و فارماکوکینتیک — میتومایسین یک داروی CCNS است که پس از متابولیسم توسط آنزیم های کبدی، به یک ماده آلیله کننده تبدیل می شود و بین رشته های DNA اتصال متقاطع ایجاد می کند. میتومایسین از راه وریدی تجویز و به سرعت از طریق متابولیسم کبدی حذف می شود.

۲. کاربردهای بالینی — میتومایسین بر سلول های هیپوکسیک تومور اثر می کند و در رژیم های ترکیبی برای آدنوکارسینوم های گردن رحم، معده، لوزالمعده و ریه به کار می رود.

۳. عوارض — سرکوب شدید مغز استخوان و عوارض قلبی،

1- Bleomycin 2- Mitomycin 3- Imatinib
4- Dasatinib 5- Nilotinib 6- Trastuzumab
7- Cetuximab

یک پروتئین سطحی در سلول‌های لنفوم غیرهوچکین متصل می‌شود و موجب تخریب سلول‌های سرطانی با واسطهٔ کمپلمان، تخریب مستقیم سلول‌ها، و القای آپوپتوز می‌شود. امروزه این دارو به همراه برخی از داروهای ضدسرطان (مانند سیکلوفسفامید به علاوه وین کریستین به علاوه پردنیزون) در لنفوم‌های درجه پایین به کار می‌رود. مصرف ریتوکسیماب با واکنش‌های افزایش حساسیت و سرکوب مغز استخوان همراه است.

ت) اینترفرون‌ها

اینترفرون‌ها گلیکوپروتئین‌های آندوژن با اثرات ضدنئوپلاسم، سرکوب کننده ایمنی و ضدویروس هستند. آلفا - اینترفرون‌ها (فصل ۵۵) در چند نئوپلاسم، از جمله لوسمی سلول موئی، مراحل ابتدایی لوسمی میلوزن مزمن، و لنفوم‌های سلول T مؤثر هستند. عوارض جانبی اینترفرون‌ها عبارتند از: سرکوب مغز استخوان و اختلالات عصبی.

ث) آسپاراژیناز

آسپاراژیناز آنزیمی است که سرم را از آسپاراژین تهی می‌کند؛ این دارو در درمان لوسمی و لنفوم سلول T که برای رشد به آسپاراژین نیاز دارند، به کار می‌رود. آسپاراژیناز از راه وریدی تجویز می‌شود. در پی تجویز این دارو ممکن است بیش حساسیتی شدید، پانکراتیت حاد و خونریزی روی دهد.

ج) مهارکننده‌های پروتئازوم

بورتزومیب^۱ و کارفیلزومیب یک مهارکننده برگشت‌پذیر فعالیت شبه کیموترپسین در پروتئازوم 26S سلول‌های پستانداران است. پروتئازوم 26S یک کمپلکس پروتئینی بزرگ است که پروتئین‌های متصل به یوبی‌کوئین (مانند کینازهای وابسته به سیکلین) را تجزیه می‌کند. مهار منجر به کاهش (down regulation) مسیر پیام‌رسانی فاکتور هسته‌ای KappaB (NF-kB) می‌شود. عوارض جانبی این دارو عبارتند از: نوروپاتی محیطی، ترومبوسیتوپنی، نارسایی

دارو به همراه ایرینوتکان و اگسالیپتین در درمان سرطان متاستاتیک کولون و همراه با پرتودرمانی در درمان سرطان سر و گردن به کار می‌رود. عارضهٔ اصلی آن بثورات پوستی و واکنش افزایش حساسیتی ناشی از انفوزیون است. پانیتوموماب^۱ یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی کاملاً انسانی است که مستقیماً بر علیه EGFR فعال است؛ مصرف این دارو برای سرطان کولورکتال متاستاتیک تأیید شده است. جفیتینیب^۲ و ارلوتینیب^۳ مهارکننده‌های مولکولی کوچک دومن تیروزین‌کیناز EGFR هستند. هر دو دارو به عنوان داروهای خط دوم در درمان سرطان غیرسلول کوچک ریه به کار می‌روند. ارلوتینیب در درمان ترکیبی مراحل پیشرفته سرطان لوزالمعده کاربرد دارد. بثورات پوستی و اسهال عوارض اصلی آن هستند.

بواسیزوماب^۴ یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی است که به عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) متصل شده و مانع تعامل آن با گیرنده‌های VEGF می‌شود. VEGF نقش حیاتی در رگ‌زایی موردنیاز برای متاستاز تومور دارد. بواکیزوماب در درمان سرطان کولورکتال، سرطان پستان، سرطان ریه غیرسلول کوچک و سرطان کلیه مورد تأیید قرار گرفته است. عوارض جانبی آن شامل افزایش فشار خون، ترومبوز عروقی، اختلال در ترمیم زخم، سوراخ‌شدگی مجرای گوارشی، پروتئینوری و واکنش‌های ناشی از انفوزیون است. Ziv-aflibercept نیز با عملکرد UEGF تداخل ایجاد می‌کند. این دارو یک پروتئین فیوزن نو ترکیب از بخش‌های اتصال UEGF از رده خارج سلولی رسپتورهای VEGF ۱ و ۲ انسانی است که با قسمت IgGIFC انسانی ترکیب شده است.

سورافنیب^۵، سانیتینیب^۶ و پازوپانیب^۷ مولکول‌های کوچکی هستند که چندین گیرنده تیروزین کینازی را مهار می‌کنند از جمله گیرنده‌های مربوط به خانواده گیرنده VEGF. این داروها توسط CYP3A4 متابولیزه و عمدتاً از راه کبدی دفع می‌شوند. شایع‌ترین عوارض جانبی این داروها عبارتند از: افزایش فشار خون، عوارض خونریزی، و خستگی.

پ) ریتوکسیماب

ریتوکسیماب^۸ یک آنتی‌بادی تک دودمانی است که روی

- | | |
|----------------|----------------|
| 1- Panitumumab | 2- Gefitinib |
| 3- Erlotinib | 4- Bovacizumab |
| 5- Sorafinib | 6- Sunitinib |
| 8- Ritoximab | 7- Pazopanib |
| | 9- Bortezomib |

پ) آنالوگ‌های GnRH

لوپرولید، گوسرلین و نافارلین، آگونیست‌های GnRH هستند که در کارسینوم پروستات مؤثرند. هرگاه این داروها با دوز ثابتی تجویز شوند و سطح خونی ثابتی داشته باشند، آزادسازی LH و FSH را از هیپوفیز مهار می‌کنند. در پی تجویز لوپرولید ممکن است درد استخوان، بزرگی پستان‌ها، هماچوری، اختلال نعوظ و آنروفی بیضه روی دهد (فصل‌های ۳۷ و ۴۰ را ببینید).

ت) مهارکننده‌های آروماتاز

آناستروزول و لتروزول آروماتاز را مهار می‌کنند؛ این آنزیم در تبدیل آندروستن‌دیون (یک پیش‌ساز آندروژنی) به استرون (یک هورمون استروژنی) نقش دارد. هر دو دارو در سرطان پیشرفته پستان به کار می‌روند. عوارض جانبی آنها عبارتند از: تهوع، اسهال، برافروختگی، درد استخوانی و کمردرد، تنگی نفس، و ادم محیطی.

سوالات

۱-۳: یک زن ۳۲ ساله تحت ماستکتومی سگمنتال برای یک تومور پستان به قطر ۳ سانتی‌متر قرار گرفته است. دو عقده لنفاوی درگیر شده است. از آنجا که شیمی‌درمانی ارزش ثابت شده در این وضعیت دارد، بیمار تحت شیمی‌درمانی بعد از عمل جراحی با داروی ضد نئوپلاستیک قرار می‌گیرد. رژیم درمانی شامل دوکسوروبیسین، سپس سیکلوفسفامید و متوترکسات و فلورواوراسیل می‌باشد. تاموکسیفن به رژیم درمانی افزوده می‌گردد، زیرا سلول‌های تومور گیرنده - مثبت هستند.

۱. مکانیسم اثر ضدسرطان فلورواوراسیل کدام است؟

الف) اتصال متقاطع بین DNA دورشته‌ای

ب) مهار ساخت RNA وابسته به DNA

ج) تداخل با فعالیت توپوایزومراز I

د) مهار برگشت‌ناپذیر - تیمیدیلالات ستاز

ه) مهار انتخابی DNA پلی‌مراز

۲. شیمی‌درمانی در این بیمار به سیستمیت حاد

خونریزی‌دهنده منجر شده است. کدام دارو مسؤول این

عارضه بوده است؟

الف) سیکلوفسفامید

قلبی و افت فشارخون. اخیراً این دارو برای درمان میلوم متعدد استفاده شده است.

حفظ مهارت: درمان عوارض خونی ناشی از داروهای ضدسرطان (فصل ۳۳ را ببینید)

سرکوب مغز استخوان یکی از عوارض اکثر داروهای سیتوتوکسیک ضدسرطان است. امروزه به داروهایی برای درمان کم‌خونی، نوتروپنی و برای تجمع مہر پلاکتی ناشی از شیمی‌درمانی سرطان در دسترس است؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

داروهای هورمونی ضدسرطان

الف) گلوکوکورتیکوئیدها

پردنیزون پرمصرف‌ترین گلوکوکورتیکوئید در شیمی‌درمانی سرطان است. این استروئید در رژیم‌های ترکیبی برای لوسمی‌ها و لنفوم‌ها به کار می‌رود. عوارض آن در فصل ۳۹ بیان شد.

ب) آنتاگونیست‌های هورمون‌های جنسی

تاموکسیفن (یک آگونیست نسبی گیرنده استروژن، فصل ۴۰) اتصال استروژن را به گیرنده‌های حساس به استروژن در سلول‌های سرطانی بافت پستان مهار می‌کند. این دارو در کارسینوم پستان گیرنده - مثبت به کار می‌رود و در زنانی که خطر سرطان پستان در آنها زیاد است، یک اثر پیشگیری‌کننده دارد. از آنجایی که تاموکسیفن فعالیت آگونیستی بر آندومتر رحم دارد، خطر هیپرپلازی و نئوپلازی آندومتر را افزایش می‌دهد. عوارض جانبی این دارو عبارتند از: تهوع، استفراغ، برافروختگی، خونریزی مهبلی، ترومبوز وریدی. تورمیفن یک آنتاگونیست جدید گیرنده استروژن است که در سرطان پیشرفته پستان به کار می‌رود. فلوتامید یک آنتاگونیست گیرنده آندروژن است که در کارسینوم پروستات به کار می‌رود (فصل ۴۰). عوارض جانبی آن عبارتند از: بزرگ شدن پستان‌ها، برافروختگی، و اختلالات کبدی.

۶. کدام یک از داروهایی که در یک رژیم ترکیبی برای درمان کارسینوم بیضه تجویز می‌شود، می‌تواند عوارض کلیوی ایجاد کند؟

الف) بلئومایسین

ب) سیس پلاتین

ج) اتوپوزید

د) لوپروئید

ه) وین‌بلاستین

۷. اگر یک سلول سرطانی به اثرات هر دو داروی وین‌کریستین و متوترکسات مقاوم شود، احتمالاً با کدام

مکانیسم زیر مقاومت پیدا کرده است؟

الف) تغییر در ویژگی‌های آنزیم هدف

ب) کاهش فعالیت آنزیم‌های فعال کننده

ج) افزایش بیان ناقلین گلیکوپروتئین - P

د) افزایش تولید مولکول‌های به دام اندازنده دارو

ه) افزایش تولید پروتئین‌های مسؤول ترمیم DNA

۸-۹: تجویز رژیم MOPP (مکلورتامین، وین‌کریستین، پردنیزون، پروکاربازین) در یک مرد ۲۳ ساله مبتلا به بیماری هوچکین مؤثر نبود. متعاقباً یک دوره درمان موفق با رژیم ABVD (دوکسوروبیسین، بلئومایسین، وین‌بلاستین، داکاربازین) انجام گرفت.

۸. کدام گروه از داروهای زیر، اختصاصی برای چرخه سلولی (CCS) است و در هر دو رژیم MOPP و ABVD به کار می‌رود؟

الف) داروهای آلکیل کننده

ب) آنتی‌بیوتیک‌ها

ج) آنتی‌متابولیت‌ها

د) گلوکوکورتیکوئیدها

ه) آلکالوئیدهای گیاهی

۹. در جریان دومین جلسه درمان با رژیم ABVD، این بیمار به تنگی نفس، سرفه بدون خلط و تب متناوب دچار شد. در رادیوگرافی، ارتشاحات ریوی مشاهده شد. کدام دارو می‌تواند چنین مشکلاتی را ایجاد کند؟

الف) بلئومایسین

ب) داکاربازین

ب) دوکسوروبیسین

ج) فلورواوراسیل

د) متوترکسات

ه) تاموکسیفن

۳. پس از چند جلسه شیمی‌درمانی، ضربان قلب بیمار در حالت استراحت افزایش یافته است. در اسکن رادیونوکلئید، شواهدی از کاردیومیوپاتی مشاهده شد. کدام دارو می‌تواند این عارضه را ایجاد کند؟

الف) سیکلوفسفامید

ب) دوکسوروبیسین

ج) فلورواوراسیل

د) متوترکسات

ه) تاموکسیفن

۴. یک بیمار با مولتیپل میلوم پس از اینکه دو دوره شیمی‌درمانی ترکیبی، مؤثر نبوده است درمان با بورترومیب را شروع می‌کنند کدام یک، مکانیسم اثر بورترومیب است؟

الف) اتصال متقاطع بین DNA دورشته‌ای

ب) مهار سنتز RNA وابسته به DNA

ج) تداخل با فعالیت توپوایزومراز I

د) مهار پروتئازوم ۲۶S

ه) مهار انتخابی پلی‌مرازهای DNA

۵. ترکیبی از داروهای ضدسرطان شامل سیکلوفسفامید، مرکاپتوپورین، متوترکسات، وین‌کریستین و پردنیزون در یک مرد مبتلا به لوسمی حاد تجویز شده است. به علاوه، این بیمار اندانسترون برای استفراغ، دهان‌شویه کلرهگزیدین برای کاهش موکوزیت، و ملین مصرف می‌کند. بیمار از گزگز اندام‌ها و ضعف عضلات اندام‌ها شکایت دارد. بیمار به بیوست شدید دچار شده است. بیمار نمی‌تواند بدون کمک گرفتن از عضلات بازو، از صندلی برخیزد. اگر مشکلات بیمار مرتبط با شیمی‌درمانی باشد، کدام داروی شیمی‌درمانی می‌تواند چنین مشکلاتی را ایجاد کند؟

الف) سیکلوفسفامید

ب) مرکاپتوپورین

ج) متوترکسات

د) پردنیزون

ه) وین‌کریستین

ج) دوکسوروبیسین

د) پردنیزون

ه) وین بلاستین

۱۰. تمام داروهای زیر در درمان سرطان پستان به کار رفته‌اند. کدام یک از آنها در گروه خاصی از این بیماران تجویز می‌گردد؟

الف) سیکلوفسفامید

ب) دوکسوروبیسین

ج) فلواکسی مسترون

د) متوترکسات

ه) تراستوزوماب

استخوان بدهد.

۱۳. این آنتی‌متابولیت DNA پلیمراز را مهار می‌کند و یکی از مؤثرترین داروها در لوسمی است. اگرچه سرکوب مغز استخوان محدود کننده دوز است، این دارو عوارض دیگری نظیر اختلال عملکرد مخچه (از جمله آتاکسی و اختلال در تکلم) نیز دارد.

پاسخ‌ها

۱. فلورواوراسیل (5-FU) پس از متابولیسم به ۵-فلورو-۲،-دئوکسی‌اوریدین، ۵-فسفات (5-dUMP) تبدیل می‌شود. این متابولیت با تیمیدیلات سنتاز و کوآنزیم آن N-متیلن تتراهیدروفولات، یک مجموعه سه‌تایی تشکیل می‌دهد. ساخت نوکلئوتیدهای تیمین متوقف می‌شود، ساخت DNA مهار می‌شود و سلول‌ها در اثر فقدان تیمین می‌میرند. پاسخ گزینه "د" است.

۲. آکروئین یک متابولیت سمی سیکلوفسفامید است که در ادرار تغلیظ می‌شود و سیستمیت خونریزی‌دهنده را ایجاد می‌کند. مسنا (یک ماده حاوی گوگرد) که این نیز در ادرار تغلیظ می‌شود، برای پیشگیری از این عارضه تجویز می‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.

۳. افزایش ضربان قلب در حالت استراحت، از اولین علائم سمیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها است که می‌تواند شامل آریتمی، کاردیومیوپاتی و نارسایی احتقانی قلب باشد. خطر سمیت قلبی به دوز تجمعی بستگی دارد و لذا دوکسوروبیسین باید قطع شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۴. بورتزومیب یک مهارکننده‌ی ساختار پروتئازوم است که عملکرد طبیعی آن شکستن پروتئین‌های موجود است. پاسخ گزینه "د" است.

۵. نوروپاتی یک عارضه جانبی وین‌کریستین است. خفیف‌ترین حالت آن گزگز اندام‌ها است، ولی این عارضه به سمت ضعف شدید عضلات پیش می‌رود که ابتدا در عضلات چهارسر ران مشاهده می‌شود. یبوست شایع‌ترین علامت نوروپاتی اتونوم است. پاسخ گزینه "ه" است.

۶. سمیت کلیوی مشخصه سیس‌پلاتین است و با انفوزیون داخل وریدی آهسته، تجویز مایعات کافی، و تجویز مانیتول (برای به حداکثر رساندن جریان ادرار) کاهش

در رابطه با سوالات ۱۱-۱۳: بهترین گزینه را انتخاب کنید. هر گزینه می‌تواند ۱ بار یا بیش از یک بار انتخاب شده، و یا اصلاً انتخاب نشود.

الف) بلئومایسین

ب) سیتارابین

ج) داکاربازین

د) دوکسوروبیسین

ه) اتوپوزید

و) فلوتامید

ز) فلورواوراسیل

ح) لوپروлід

ط) مکلوراتامین

ی) مرکاپتوپورین

ک) متوترکسات

ل) پاکلیتاکسل

م) پروکاربازین

ن) ریتوکسیماب

ص) وین‌کریستین

۱۱. اگر آلپورینول به عنوان داروی کمکی در شیمی‌درمانی برای کاهش هیپراوریسمی تجویز شود، دوز این دارو را باید به ۲۵٪ دوز متعارف تقلیل داد.

۱۲. این دارو در درمان ترکیبی برای لنفوم غیرهوچکین به کار می‌رود. به علت خاصیت انتخابی آن، انتظار می‌رود که در مقایسه با داروهای کلاسیک، کمتر سرکوب مغز

اکسیداز متابولیزه می‌شود؛ اگر یک مهارکننده این آنزیم (مثل آلپورینول) تجویز شده باشد، غلظت دارو به سرعت به حد سمی می‌رسد. پاسخ گزینه "ی" است.

۱۲. ریتوکسیماب یک آنتی‌بادی منوکلونال است (mab) که در لنفوم غیرهوچکین به کار می‌رود. این دارو، باعث القای آپوپتوزولیز سلولی می‌شود. پاسخ گزینه "ن" است.

۱۳. سیتارابین، آنتی‌متابولیت پیریمیدین (Ara-C)، در لوسمی‌های حاد مؤثر است. سمیت خونی آن، محدودکننده دوز است. همچنین اختلال عملکرد مخچه ممکن است رخ دهد (بویژه با دوز بالای سیتارابین). پاسخ گزینه "ب" است.

پاسخ حفظ مهارت: درمان عوارض خونی ناشی از داروهای ضدسرطان (فصل ۳۳ را ببینید)

به کمک فن‌آوری DNA نوترکیب، داروهایی ساخته شده که در درمان عوارض فونی ناشی از داروهای ضدسرطان مؤثر هستند. اریتروپوئیتین با تعامل با گیرنده‌های پیش‌سازهای اریتروئید، در مغز استخوان، تولید کویپه‌های سرخ را افزایش می‌دهد. فیلکراسیتیم (G-CSF) و سارکراموستیم (GM-CSF) تولید و عملکرد نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهند. اوپرلوکین (IL-11) و ترومبوپوئیتین رشد پیش‌سازهای پلاکت را تحریک می‌کنند.

می‌یابد. برای سرطان بیضه، سیس‌پلاتین در ترکیب با توپوزاید و بلئومایسین به کار می‌رود. پاسخ گزینه "ب" است.

۷. ناقل‌هایی که از خانواده P-گلیکوپروتئین هستند، مولکول‌های خارجی را از سلول بیرون می‌رانند. سلول‌های سرطانی با افزایش بیان ژن‌هایی که این ناقل‌ها را رمزدهی می‌کنند به داروهای متعددی که مکانیسم‌های اثر متفاوتی دارند، مقاومت پیدا می‌کنند. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. داروهای مختص چرخه سلولی (CCS) که در پروتکل‌های استاندارد برای درمان بیماری هوچکین به کار می‌روند، عبارتند از: بلئومایسین و آکالوتیدهای وینکا. وین‌بلاستین در رژیم ABVD و وین‌کریستین در رژیم MOPP به کار می‌رود. پاسخ گزینه "ه" است.

۹. احتمال سمیت ریوی در پی تجویز بلئومایسین، بیش از سایر داروهای ضدسرطان است. پاسخ گزینه "الف" است.

۱۰. تمام این داروها علیه سرطان پستان مؤثر هستند، اما فقط تراستوزوماب عملکرد اختصاصی دارد. این دارو یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی علیه یک پروتئین سطحی در سلول‌های سرطان پستان است که مقدار زیادی پروتئین HER-2 دارند. در نتیجه، تراستوزوماب در گروه خاصی از سرطان‌های پستان مؤثر است. پاسخ گزینه "ه" است.

۱۱. آلپورینول (یک مهارکننده گزانتین اکسیداز) برای رفع هیپراوریسمی ناشی از مرگ تعداد زیادی از سلول‌های بدخیم تجویز می‌شود. مرکاپتوپورین توسط آنزیم گزانتین

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- رابطه کینتیک چرخه سلولی را با روش اثر و کاربردهای بالینی داروهای ضدسرطان شرح دهید.
- سه داروی ضدسرطان "اختصاصی برای چرخه سلولی" (CCS) را که در مراحل مختلف چرخه سلول اثر بگذارند شرح دهید.
- مکانیسم‌های ایجاد مقاومت به دارو در سلول‌های توموری را شرح دهید.
- علت استفاده از رژیم‌های ترکیبی ضدسرطان و درمان‌های نجات‌دهنده را شرح دهید.
- گروه‌های اصلی داروهای ضدسرطان را ذکر کنید، مکانیسم اثر داروهای مهم در هر گروه را شرح دهید.
- عوارض "بارز" و محدودکننده دوز هر یک از داروهای ضدسرطانی زیر را برشمارید: بلئومایسین، سیس‌پلاتین، سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، و وین‌کریستین.

جدول خلاصه دارویی: داروهای شیمی درمانی سرطان

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	عوارض حاد	عوارض مزمن
داروهای آلکیل کننده				
سیکلو فسفامید	اتصالات متقاطع در DNA ایجاد می کند در نتیجه مهار ساخت DNA و مهار عملکرد آن ایجاد می شود.	سرطان پستان، سرطان تخمدان، لنفوم غیر هوچکین، لوکمی لنفوسیتیک مزمن، نورو بلاستوما	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، ریزش مو، سیستیت خونریزی دهنده
سایر داروهای آلکیل کننده اصلی: مکلورتامین، پروکاربازین، بوسولفان کارموستین، لوموستین، داکاربازین آنالوگ های پلاتین: سیس پلاتین، کاربو پلاتین، اکسالی پلاتین				

ضد متابولیت ها

متوتروکسات	DHFR را مهار می کند، در نتیجه ساخت تیمیدیلات، نوکلئوتیدهای بورینی، سرین و متیونین مهار می شود.	سرطان پستان، سرطان سر و گردن، لنفوم اولیه CNS، لنفوم غیر هوچکین، سرطان مثانه، کوریوکارسینوما	موکوزیت، اسهال	سرکوب مغز استخوان
۶-میرکاپتوپورین	مهار مسیر de novo ساخت پورین	لوسمی میلوژن حاد	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، سرکوب سیستم ایمنی، سمیت کبدی
۵-فلوئورو اوراسیل	مهار تیمیدیلات سنتاز و متابولیت های آن با DNA و RNA ادغام می شوند و در نتیجه ساخت و فعالیت DNA مهار می شود و فرآیندهای مربوط به RNA نیز مهار می شود.	سرطان های گوارشی، سرطان پستان، سرطان سر و گردن، سرطان هیپاتوسلولار	تهوع، موکوزیت، اسهال	سرکوب مغز استخوان، سمیت عصبی
سایر ضد متابولیت ها: سیتارابین و جمسیتابین				

آلکالوئیدهای وینکا

وین کریستین	تداخل با ساخت میکروتوبول باعث اختلال در میتوز می شود.	لوسمی حاد لنفوسیتیک، لنفوم هوچکین و غیر هوچکین، تیومور ویلمز، نورو بلاستوم	ندارد	سمیت عصبی همراه با نوروپاتی محیطی، ایسکئوس قلبی، سرکوب مغز استخوان، ریزش مو، ترشح غیر طبیعی ADH
-------------	---	--	-------	---

سایر آلکالوئیدهای وینکا، وین بلاستین، وینورلین

جدول خلاصه داروایی: داروهای شیمی درمانی سرطان (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	عوارض حاد	عوارض مزمن
پودوفیلوتوکسین‌ها				
اتوپوزاید	مهار توپوایزومراز II، باعث آسیب DNA می‌شود.	سرطان ریه، لنفوم غیر هوچکین، سرطان معده	تهوع، استفراغ	ریزش مو، سرکوب مغز استخوان
سایر پودوفیلوتوکسین‌ها: تنی‌پوزاید				
کامپوتسین‌ها				
توپوتکان	مهار توپوایزومراز I، باعث آسیب DNA می‌شود.	سرطان غیر سلول کوچک ریه، سرطان تخمدان	تهوع، استفراغ، اسهال	سرکوب مغز استخوان
سایر کامپوتسین‌ها: اریوتکان				
تاکسان‌ها				
پاکلیتاکسل	تداخل با ساخت میکروتوبول باعث اختلال در میتوز می‌شود.	سرطان‌های تخمدان، ریه، پستان، معده، مری، پروستات، مثانه و سر و گردن	تهوع، استفراغ، افت فشارخون، آریتمی، بیش‌حساسیتی	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی حسی محیطی
سایر تاکسان‌ها: دوستاکسل				
آنتراسیکلین‌ها				
دوکسوروبیسین	رادیکال‌های آزاد اکسیژن با اتصال به DNA باعث شکستگی در رشته DNA می‌شوند. توپوایزومراز II را مهار می‌کند. خود را در بین جفت‌های باز جای می‌دهند.	لنفوم‌ها، میلوم‌ها، سارکوماها و سرطان‌های پستان، ریه، تخمدان و تیروئید	تهوع، استفراغ، آریتمی	ریزش مو، سرکوب مغز استخوان، کاردیومیوپاتی
سایر آنتراسیکلین‌ها: دانوروبیسین، ایداروبیسین، اپیروبیسین، میتوکسانترون				
سایر آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور: بلثومایسین، میتومایسین				
مهارکننده‌های تیروزین کیناز				
ایماتینیب	مهار تیروزین کیناز bcr-abl و سایر گیرنده‌های آن	لوکمی میلوژن مزمن، تومور استرومایی گوارشی	تهوع، استفراغ	احتباس مایع و ادم میج پا و دور چشم، درد عضلانی، نارسایی احتقانی قلب
سایر مهارکننده‌های تیروزین کیناز: داساتینیب، نیلوتینیب، سورافنیب ^(۱) ، سانی‌تینیب ^(۱) ، بازوپینیب ^(۱)				
مهارکننده‌های گیرنده فاکتور رشد				
تراستوزوماب	مهار اتصال EGF به گیرنده رشد HER-2/neu	سرطان پستان دارای گیرنده HER-2/neu	تهوع، استفراغ، لرز، تب، سردرد	اختلال عملکرد قلبی
سایر داروها: ستوکسیماب، پانیتوموماب، جفیتینیب، ارلوتینیب				

جدول خلاصه دارویی: داروهای شیمی درمانی سرطان (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	عوارض حاد	عوارض مزمن
مهارکننده های فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)				
بواسیزوماب	اتصال VEGF را به گیرنده اش مهار می کند، در نتیجه باعث مهار رگ سازی تومور می شود.	سرطان کلیه، پستان، کولورکتال و سرطان ریه غیر سلول کوچک	فشارخون، واکنش های ناشی از انفوزیون	حوادث ترومبوآمبولیک شریانی، سوراخ شدن مجاری گوارشی، اختلال در التیام زخم، دفع پروتئین در ادرار

مهارکننده های پروتئازوم				
بورتزومیب	مهار قابل برگشت فعالیت شبه - کیموترپسین پروتئازوم 26S	میلوم متعدد (مولتیپل)	افت فشارخون، ادم، ناراحتی گوارشی	نوروپاتی محیطی، اختلال عملکرد قلبی
دیگر مهارکننده های پروتئازوم: کارفیلزومیب				

آگونیست های هورمونی				
پردنیزون	فصل ۳۹			

آنتاگونیست های هورمونی				
تاموکسیفن	فصل ۴۰			

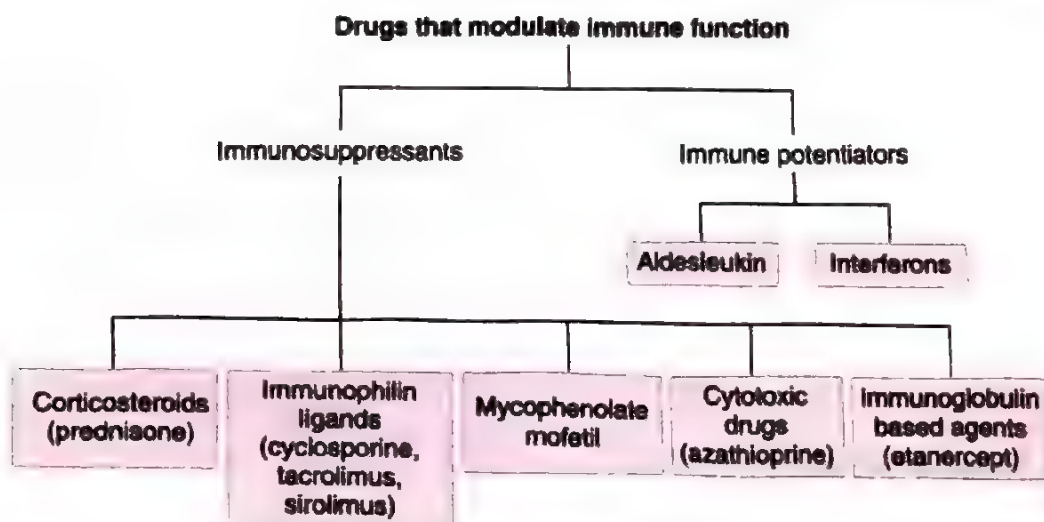
سایر آنتاگونیست های هورمونی: مهارکننده های آروماتاز، آنتاگونیست ها و آگونیست های GnRH، آنتاگونیست های گیرنده آندروژن (فصل ۴۰)

DHFR: دی هیدروفولات ردوکتاز، EGF: فاکتور رشد اپیدرمی، GnRH: هورمون آزادکننده گونادوتروپین، VEGF: فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی

۱- این مولکول های کوچک، همگی گیرنده های تیروزین کینازی VEGF-R₂ و VEGF-R₃ را مهار می کنند. همچنین آنها طیف متفاوتی از چندین گیرنده تیروزین کینازی را نیز مهار می کنند.

ایمونوفارماکولوژی

اگرچه دستگاه ایمنی در دفاع در برابر پاتوژن‌ها نقش حیاتی دارد، اما در برخی موارد خاص، مکانیسم‌های تحریک‌کننده آن بیش از آن که مفید واقع شوند، مضر هستند. مثال‌های این مورد عبارتند از: واکنش‌های افزایش حساسیت، اختلالات خودایمنی و واکنش‌های واژنش بافتهای پیوندی. داروهای مهارکننده مکانیسم‌های ایمنی نقش مهمی در درمان این شرایط دارند. به طور فزاینده‌ای، آنتی‌بادی‌های تک‌دومانی (Monoclonal) که پروتئین‌های با نقش کلیدی در پاسخ‌های ایمنی را مورد هدف قرار می‌دهند، به عنوان داروهای سرکوبگر ایمنی معرفی می‌شود. در سایر موارد، داروهای تقویت‌کننده پاسخ ایمنی مؤثرند.



و تولید آنتی‌بادی‌ها توسط لنفوسیت‌های B (بازوی اجرایی ایمنی هومورال) می‌انجامد. انواع سلول‌هایی که در پاسخ ایمنی دخیل هستند، براساس اجزاء اختصاصی سطح سلول یا "مجموعه‌های تمایز"^۱ شناسایی می‌شوند. به عنوان مثال، سلول‌های T یاریگر حاوی مجموعه پروتئین CD₄ هستند، در حالی که لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک مجموعه پروتئین CD₈ را بروز می‌دهند.

1- cluster of differentiation (CD)

مکانیسم‌های ایمنی

الف) مقدمه

سیستم ایمنی ذاتی، دفاع علیه عوامل بیماری‌زا و آنتی‌ژن‌های بیگانه را آغاز می‌کند. این مکانیسم شامل عملکرد هماهنگ اجزاء کمپلمان، فاگوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) می‌باشد. اگر پاسخ ذاتی کافی نباشد، پاسخ ایمنی تطابقی برانگیخته می‌شود. این مکانیسم به فعال شدن لنفوسیت‌های T (بازوی اجرایی ایمنی سلولی)

واژه‌های کلیدی

سلولهای دندریتی و لانگرهانس، ماکروفاژها، و لنفوسیت‌های B که آنتی‌ژنها را در سطح سلول عرضه می‌کنند تا سلولهای لنفوئید، آنها را تشخیص دهند.	سلولهای ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APCها)
آن دسته از سلولهای لنفوئید که از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و با تولید آنتی‌بادیها، ایمنی هومورال (سرولوژیک) را ایجاد می‌کنند.	سلولهای B
CDها (مانند CD8، CD4) اجزای اختصاصی سطح سلول هستند (که با شماره شناسایی می‌شوند).	مجموعه‌های تمایز (CDها)
این پلی‌پپتیدها عملکرد سلولها را تعدیل می‌کنند؛ شامل اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها، و فاکتورهای محرک رشد هستند.	سیتوکین‌ها
خانواده‌ای از پروتئینهای سیتوپلاسمی که به داروهای سرکوب‌کننده ایمنی نظیر سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس متصل می‌شوند و به این داروها در مهار فعالیت سلول T و B کمک می‌کنند.	ایمونوفیلین‌ها
مولکولهای سطح سلول که قطعات آنتی‌ژن را به هم وصل می‌کنند و پس از اتصال به قطعات آنتی‌ژن، توسط سلولهای T یاریگر شناسایی می‌شوند. مولکولهای MHC کلاس I در تمام سلولها وجود دارند. اما مولکولهای MHC کلاس II در سلولهای ارائه‌دهنده آنتی‌ژن دیده می‌شوند.	مجموعه تطابق بافتی اصلی (MHC)
این آنتی‌بادی توسط یک کلون دورگه تولید می‌شود و به طور اختصاصی به آنتی‌ژن بیولوژیک متصل می‌شود، MAbها مقاصد درمانی متعددی دارند.	آنتی‌بادی تک‌دودمانی (MAb)
آن دسته از سلولهای لنفوئید که از تیموس منشأ می‌گیرند و ایمنی سلولی را ایجاد می‌کنند و می‌توانند ایمنی سرولوژیک را تعدیل نمایند. دو گروه اصلی سلولهای T عبارتند از: سلولهای یاریگر (CD4) و سلولهای سرکوبگر (CD8).	سلولهای T

ب) شناسایی و فراوری آنتی‌ژن

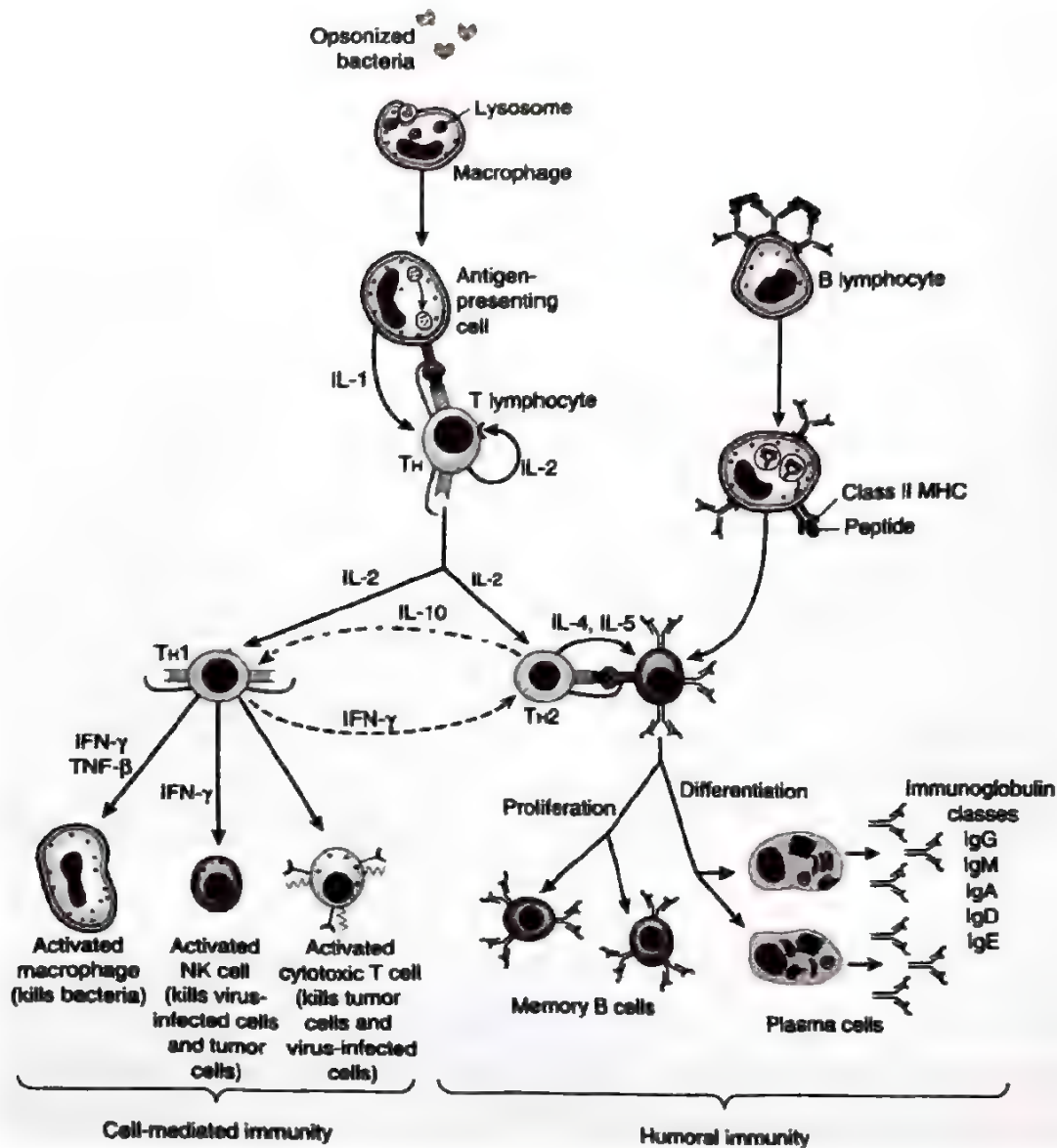
این مرحله اولیه بسیار مهم در پاسخ ایمنی تطابقی، شامل سلولهای ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APCها) مانند سلولهای دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B است. این سلولها آنتی‌ژن‌ها را به پپتیدهای کوچکی تبدیل می‌کنند که توسط گیرنده‌های واقع بر سلولهای T یاریگر (T_H) تشخیص داده می‌شوند (شکل ۱-۵۵). مهم‌ترین مولکولهای واقع بر سطح سلولهای ارائه‌دهنده آنتی‌ژن، مجموعه تطابق بافتی اصلی^۱ کلاس I و II هستند. فعال شدن سلولهای T یاریگر به مولکولهای MHC کلاس II و شرکت مولکولهای محرک و مولکولهای چسبندگی اختصاصی (علاوه بر فعال شدن گیرنده‌های واقع بر سلولهای T یاریگر) نیاز دارد.

پ) ایمنی سلولی

سلولهای T یاریگر پس از فعال شدن، IL-2 را ترشح می‌کنند که این سیتوکین، دو گروه از سلولهای T یاریگر (T_H1 و T_H2) را تکثیر و فعال می‌کند (شکل ۱-۵۵).

سلولهای T_H1 نقش مهمی در ایمنی سلولی و واکنش‌های بیش‌حساسیتی تأخیری ایفا می‌کنند. این سلولها IFN- γ ، IL-2 و TNF- β (لنفوتوکسین) تولید می‌کنند. این سیتوکین‌ها ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL) و سلولهای کشنده طبیعی (NK) را فعال می‌کنند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (سلولکش) پس از فعال شدن، پپتیدهای فراوری شده را که به مولکولهای MHC کلاس I در سطح سلولهای تومور یا سلولهای آلوده به ویروس متصل شده‌اند، شناسایی می‌کنند. این لنفوسیت‌ها با تولید آنزیمهای تجزیه‌کننده و اکسید نیتریک و با تحریک مسیرهای آپوپتوز در سلولهای هدف، این سلولها را می‌کشند. به علاوه، این لنفوسیت‌ها با واکنش علیه بافت‌های سالم بدن، مانند سینوویوم (در آرتریت روماتوئید) و میلین (در اسکروز متعدد)، در ایجاد بیماری‌های خودایمنی نقش دارند. سلولهای NK سلولهای آلوده به ویروس و سلولهای تومور را می‌کشند.

1- major histocompatibility complex (MHC)



شکل ۱-۵۵. ایمنی سلولی و هومورال. شروع پاسخ ایمنی، شامل به داخل کشیدن و فراوری آنتی‌ژن توسط APC ها مانند ماکروفاژها است. TCR بر روی سلولهای T کمک‌کننده، پپتیدهای فراوری‌شده متصل به پروتئین‌های سطحی MHC کلاس II را شناسایی می‌کند و در نتیجه، سلولهای T فعال می‌شوند. سلولهای T_H فعال شده سیتوکین‌هایی نظیر IL-2 ترشح می‌کنند که به تکثیر و فعال شدن CTL و سلولهای T_H1 و T_H2 می‌انجامد. همچنین سلولهای T_H1 اینترفرون گاما و $TNF-\beta$ تولید می‌کنند که مستقیماً ماکروفاژها و سلولهای NK را فعال می‌سازند. پاسخ هومورال زمانی ظاهر می‌شود که لنفوسیت‌های B از طریق ایمونوگلوبولین‌های سطحی خود به آنتی‌ژن متصل می‌شوند. سپس آنها با تأثیر سیتوکین‌های ترشح‌شده از T_H2 (مانند IL-4 و IL-5) به سلولهای حافظه‌ای و پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند.

ت) ایمنی هومورال

لنفوسیت‌های B که می‌توانند به سلول‌های سازنده آنتی‌بادی تمایز یابند، مسؤول ایمنی هومورال هستند. پاسخ هومورال زمانی ظاهر می‌گردد که لنفوسیت‌های B از طریق ایمونوگلوبولین‌های سطحی خود به آنتی‌ژن‌ها متصل

می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها پس از ورود به لنفوسیت، به پپتیدهایی تبدیل و در سطح سلول، متصل به مولکول‌های MHC کلاس II ارائه می‌شوند. وقتی گیرنده‌های واقع بر سلول‌های T_H2 توسط مولکول‌های MHC کلاس II متصل به پپتیدها فعال می‌شوند، اینترلوکین‌ها (IL-4، IL-5،

جدول ۱-۵۵. سیتوکین‌هایی که پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند.

Cytokine	Characteristic Properties
Interferon- α (IFN- α)	Activates NK cells, antiviral, oncostatic
Interferon- β (IFN- β)	Activates NK cells, antiviral, oncostatic
Interferon- γ (IFN- γ)	Activates Th1, NK, cytotoxic T cells, and macrophages; antiviral, oncostatic
Interleukin-1 (IL-1)	T-cell activation, B-cell proliferation and differentiation
Interleukin-2 (IL-2)	T-cell proliferation, activation of Th1, NK, and LAK cells
Interleukin-4 (IL-4)	Th2 and CTL activation, B-cell proliferation
Interleukin-5 (IL-5)	Eosinophil proliferation, B-cell proliferation and differentiation
Interleukin-10 (IL-10)	Th1 suppression, CTL activation, B-cell proliferation
Interleukin-11 (IL-11)	B-cell differentiation, megakaryocyte proliferation (see Chapter 33)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	Proinflammatory, macrophage activation, oncostatic
Tumor necrosis factor- β (TNF- β)	Proinflammatory, chemotactic, oncostatic
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	Granulocyte production (see Chapter 33)

Modified and reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th ed. McGraw-Hill, 2012: Table 55-2.

بیماری‌های خودایمنی که به دارودرمانی جواب می‌دهند، عبارتند از: آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوی سیستمیک. نقص ایمنی ممکن است ژنتیکی (مانند سندرم دی ژرژ^۱) یا ناشی از عوامل خارجی (مانند ایدز) باشد.

درمان سرکوب‌کننده ایمنی

داروهای اصلی سرکوب‌کننده ایمنی گروه متنوعی از داروها هستند که از داروهای هورمونی کورتیکواستروئیدی (فصل ۳۹) تا داروهای ضد سرطانی آنتی‌متابولیت (فصل ۵۴) و داروهایی که به طور انتخابی‌تر سیستم ایمنی را هدف می‌گیرند، را شامل می‌شوند.

الف) کورتیکواستروئیدها

۱. مکانیسم اثر - گلوکوکورتیکوئیدها در محل‌های سلولی متعددی عمل می‌کنند و اثرات گسترده‌ای بر فرآیندهای التهابی و ایمنی دارند (فصل ۳۹). در سطح بیوشیمی، تأثیر آنها در بیان ژن، به کاهش ساخت پروستاگلاندین‌ها، سیتوکین‌ها و لکوترین‌ها و سایر مولکول‌ها (مانند فاکتور

IL-6، IL-10 و IL-13) را آزاد می‌کنند. این سیتوکین‌ها تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های B را به پیش می‌برند و سلول‌های B حافظه‌ای و پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی را به وجود می‌آورند (شکل ۱-۵۵). واکنش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به حذف ویروس‌ها و تخریب باکتری‌ها توسط سلول‌های فاگوسیتی یا لیز توسط سیستم کمپلمان می‌انجامد.

تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های B و T، با یک تعامل پیچیده بین سیتوکین‌ها (جدول ۱-۵۵) و سایر مولکول‌های آن‌دوژن (از جمله لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها) انجام می‌گیرد. به عنوان مثال، IL-10 و IFN- γ به ترتیب، تعداد TH1 و TH2 را کاهش می‌دهند (شکل ۱-۵۵).

ب) پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی

پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی عبارتند از: بیش‌حساسیتی، خودایمنی و نقص ایمنی. بیش‌حساسیتی فوری معمولاً با واسطه آنتی‌بادی و مشتمل است بر آنافیلاکسی و بیماری همولیتیک نوزادان. بیش‌حساسیتی تأخیری (همراه با آسیب بافتی وسیع) با واسطه سلول است. عامل خودایمنی، لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر است که با مولکول‌های خود فرد یا آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نشان می‌دهند. نمونه‌هایی از

کمپلکس‌های دارو - پروتئین بجای مهار کالسی‌نورین، فعالیت کینازی mTOR را مهار می‌کنند (هدف رایپامایسین در سلولهای پستانداران). mTOR یک مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی پیچیده است که در رشد و تکثیر سلولی، رگ‌زایی و متابولیسم سلولی نقش دارد. سیرولیموس با مهار مسیر mTOR پاسخ تکثیری سلولهای T به IL-2 را مهار می‌کند.

۲. کاربردهای بالینی و فارماکوکینتیک - تجویز این داروهای سرکوب کننده ایمنی، یک عامل مهم در موفقیت پیوند است. این داروها در پیوند اعضا توپر و در بیماری پیوند علیه میزبان^۳ در دریافت کنندگان سلول‌های بنیادی آلونژیک به کار می‌روند. به علاوه، این داروها (بویژه تاکرولیموس و سیکلوسپورین) در برخی بیماری‌های خودایمنی، از جمله آرتریت روماتوئید، یوویت، پسوریازیس، آسم و دیابت نوع ۱ مؤثر می‌باشند. استنت‌های آغشته به سیرولیموس^۴ جهت پیشگیری از بازگشت تنگی مجرا پس از آنژیوپلاستی به کار می‌روند. اورلیموس مانند سیرولیموس بعنوان یک سرکوب‌کننده ایمنی بکار می‌رود. اورولیموس و تمسیرولیموس برای درمان انواع سرطان کاربرد دارند.

سیکلوسپورین و تاکرولیموس به صورت خوراکی یا وریدی کاربرد دارند اما سیرولیموس و اورولیموس تنها به صورت خوراکی موجود هستند. تمسیرولیموس نیز بصورت داخل وریدی در دسترس می‌باشد. با این حال، چون جذب خوراکی سیکلوسپورین متغیر است، پایش سطح سرمی آن لازم می‌باشد. این دارو متابولیسم کبدی آهسته (توسط سیستم سیتوکروم P450) دارد و نیمه‌عمر آن طولانی است. متابولیسم آن تحت تأثیر مجموعه‌ای از داروها قرار می‌گیرد و نیازمند در نظر گرفتن دقیق تداخلات دارویی است.

۳. عوارض - سیکلوسپورین و تاکرولیموس سمیت مشابهی دارند. مهم‌ترین عوارض جانبی این داروها عبارتند از: اختلال عملکرد کلیوی، افزایش فشارخون، و سمیت

فعال‌کننده پلاکت) می‌انجامد که در پاسخ‌های ایمنی نقش دارند. در سطح سلولی گلوکوکورتیکوئیدها تکثیر لنفوسیت‌های T را مهار می‌کنند و برای برخی انواع خاص سلولهای T، سیتوتوکسیک باشند. گلوکوکورتیکوئیدها گرچه در بیشترین حد، ایمنی سلولی را مختل می‌کنند، ایمنی هومورال را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند و درمان پیوسته، سطح IgG را پایین می‌آورد، زیرا کاتابولیسم این ایمونوگلوبولین را افزایش می‌دهد.

۲. کاربردهای بالینی - گلوکوکورتیکوئیدها (به تنهایی یا به همراه سایر داروها) در بیماری‌های مختلفی که ناشی از واکنش ایمونولوژیک نامطلوب هستند، به کار می‌روند (فصل ۳۹). آنها همچنین برای سرکوب ایمنی در افرادی که تحت پیوند عضو قرار گرفته‌اند و در درمان سرطان‌های خون به کار می‌روند (فصل ۵۴).

۳. عوارض - عوارض جانبی قابل‌پیش‌بینی این داروها عبارتند از: سرکوب آدرنال، مهار رشد، تحلیل عضلات، استئوپروز، احتباس نمک، القاء عدم تحمل گلوکز، و تغییرات رفتاری (فصل ۳۹).

ب) مهارکننده‌های کالسی‌نورین^۱ و mTor^۲

۱. مکانیسم اثر - این داروها، با اتصال به ایمونوفیلین‌ها، عملکرد سلول T را مختل می‌کنند. ایمونوفیلین‌ها پروتئین‌های سیتوپلاسمی کوچکی هستند که نقش مهمی در پاسخ سلول T به فعال شدن گیرنده‌ها و سیتوکین‌ها ایفا می‌کنند. سیکلوسپورین به سیکلوفیلین و تاکرولیموس به پروتئین متصل شونده به FK (FKBP) متصل می‌شوند و هر دو کمپلکس، کالسی‌نورین (یک فسفاتاز سیتوپلاسمی) را مهار می‌کنند. کالسی‌نورین، فعالیت فاکتور هسته‌ای سلول T فعال شده (NF-AT) را تنظیم می‌کند تا به هسته جابجا شود و تولید سیتوکین‌های کلیدی از جمله IL-2، IL-3 و IFN- γ را افزایش دهد. سیکلوفیلین و تاکرولیموس تولید سیتوکین‌ها را که در شرایط طبیعی در پاسخ به فعال شدن گیرنده‌های سلولی روی می‌دهد، مهار می‌کنند. سیرولیموس و آنالوگهای آن (everolimus, temsirolimus) نیز به پروتئین ۱۲ متصل شونده به FKBP متصل می‌شود. این

1- Calcineurin

2- mammalian target of rapamycin (mTor)

3- graft-versus-host disease (GVH)

4- Sirolimus-eluting stent

ث) سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی
 یک دسته دیگر از داروهای ضد سرطان (فصل ۵۴) و داروهای ضد روماتیسم (فصل ۳۶) با عملکرد سرکوب ایمنی در کاربردهای بالینی مفید بوده‌اند. چند داروی مهم در جدول ۵۵-۲ فهرست شده‌اند.

داروهای سرکوب‌کننده ایمنی با منشأ آنتی‌بادی

الف) گلوبولین ضدلنفوسیت و گلوبولین ضد تیموسیت

۱. **مکانیسم اثر** — دو نوع آنتی‌سرم ضدلنفوسیت وجود دارد. گلوبولین ضدلنفوسیت (ALG) و گلوبولین ضد تیموسیت (ATG) در اسب‌ها، گوسفند یا خرگوش‌ها با ایمنی‌سازی علیه سلولهای لنفوئید انسانی تولید می‌شوند. این داروها به سلول‌های T دخیل در شناسایی آنتی‌ژن متصل می‌شوند و تخریب آنها را توسط کمپلمان سرم آغاز می‌کنند. این داروها صرفاً ایمنی سلولی را مهار می‌کند (بر تولید آنتی‌بادی اثر ندارد) و لذا برای درمان رد پیوند، یک روند سلولی، به کار می‌رود.

۲. **کاربردهای بالینی** — این داروها قبل از پیوند سلولهای بنیادی آلوژنیک برای پیشگیری از واکنش پیوند علیه میزبان تجویز می‌شود. به علاوه، این داروها به همراه سایر داروهای سرکوبگر ایمنی برای حفظ پیوند اعضای توپر به کار می‌رود.

۳. **عوارض** — با توجه به این‌که ایمنی هومورال سرکوب نمی‌شود، تزریق این داروها ممکن است واکنش‌های بیش‌حساسیتی (مانند بیماری سرم و آنافیلاکسی) را ایجاد نماید. درد و اریتم در محل تزریق روی می‌دهد. لنفوم به عنوان یک عارضه دیررس گزارش شده است.

ب) ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IGIV)

۱. **مکانیسم اثر** — این فرآورده ایمونوگلوبولین (اغلب IgG) که

عصبی. به علاوه، این داروها ممکن است هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی و سنگ صفراوی ایجاد کنند. احتمال ایجاد هیپرتری‌گلیسریدمی، عوارض کبدی، اسهال، و سرکوب مغز استخوان با سیرولیموس، و آنالوگهای آن بیش از داروهای دیگر است.

پ) میکوفنولات موفتیل^۱

۱. **مکانیسم اثر** — این دارو به سرعت به اسید میکوفنولیک تبدیل می‌شود که اینوزین منوفسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند. این آنزیم در ساخت گوانوزین تری فسفات (GTP) در مسیر نوپدید^۲ نقش دارد. در نتیجه، فعالیت لنفوسیت‌های B و T سرکوب می‌شود. لنفوسیت‌ها به مهارکننده‌های مسیر دی‌نو، بسیار حساس هستند، زیرا این سلول‌ها آنزیم‌های لازم را برای ساخت GTP از مسیر بازیافت ندارند.

۲. **کاربردهای بالینی** — این دارو به تنهایی در پیوند کلیه، کبد و قلب با موفقیت به کار رفته است. در پیوند کلیه، تجویز آن به همراه دوز پایین سیکلوسپورین، سمیت کلیوی سیکلوسپورین را کاهش داده است.

۳. **عوارض** — عوارض گوارشی و سرکوب مغز استخوان (به ویژه نوتروپنی) ممکن است روی دهد.

ت) تالیدومید

این داروی آرامبخش که می‌تواند ناهنجاری‌های جنینی را ایجاد کند، تأثیر سرکوب‌کننده ایمنی دارد که به نظر می‌رسد ناشی از سرکوب تولید $TNF-\alpha$ ، افزایش IL-10، کاهش فاگوسیتوز نوتروفیلی، تغییر بیان مولکولهای چسبندگی و افزایش ایمنی سلولی است. تالیدومید برای برخی واکنش‌های جذام، برای بیماری‌های ایمونولوژیک (مانند لوپوس سیستمیک) و به عنوان یک داروی ضدسرطان به کار می‌رود. به علاوه، این دارو در درمان زخم‌های آفتی و سندرم تحلیل رفتن بیماران مبتلا به ایدز مؤثر است. لنالیدومید و پومالیدومید^۳ دو تا از مشتقات تعدیل‌کننده ایمنی فراوان تالیدومید هستند مورد بررسی هستند. کاربرد این‌ها برای درمان میلوم متعدد تأیید شده است.

1- Mycophenolate mofetil

2- de novo

3- Lenalidomide

جدول ۲-۵۵. داروهای مورد استفاده به عنوان سرکوب کننده ایمنی.

دارو	ویژگی‌ها
آزاتیوپرین	پیش‌داروی مرکاپتوپرین که در متابولیسم اسیدهای نوکلئیک پورینی تداخل می‌کند و برای درماتوهای روماتیسمی و پیوند اعضا بکار می‌رود (فصل ۳۶).
سیکلو فسفامید	داروی ضد سرطان آلکیل کننده مورد استفاده جهت پیوند اعضا و بیماریهای روماتیسمی (فصول ۳۶ و ۵۴).
فلونومايد	مهارکننده دی‌هیدرواورات‌ات دهیدروژناز، آنزیم دخیل در تولید نوپدید پیریمیدین‌ها. کاربرد در آرتريت روماتوئيد (فصل ۳۶).
هیدروکسی کلروکین	داروی ضد مالاریا با اثرات ضد سرکوبگر ایمنی مورد استفاده در آرتريت روماتوئيد و لوپوس اريتماتوی سيستمیک (فصول ۳۶ و ۵۲).
متوترکسات	داروی ضد سرطان که دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کند و برای درمان آرتريت روماتوئيد و پیوند سلولهای پیش‌ساز خونساز استفاده می‌شود (فصول ۳۶ و ۵۴).
سولفا سالازین	پیش‌دارویی که به سولفا پیریدین و ۵-آمینو سالیسیلیک اسید (5-ASA) متابولیزه می‌شود. مورد استفاده در آرتريت روماتوئيد و بیماری التهابی روده (فصول ۳۶ و ۵۹).
دی-متیل فومارات DMF	به نظر می‌رسد مسیر رونویسی فاکتور هسته‌ای (NFR-2) را فعال می‌کند، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد، میلین‌زدایی و التهاب سلول عصبی را کم می‌کند، در MS استفاده می‌شود.
هیدروکلرید فینگولیمود	یک پیش‌دارو که به فسفات Fingolimod متابولیزه می‌شود و به گیرنده اسفنگوزین فسفات متصل می‌شود (SLP) و تعداد لنفوسیت در گردش در محیط CNS را کم می‌کند، در MS استفاده می‌شود.
گلاتیرامر استات	ترکیبی از پلی‌پپتیدهای سنتتیک و ۴ اسید آمینه (گلو تامیک اسید، لیزین، آلانین و تیروزین) در یک حد ثابت در MS استفاده می‌شود مکانیسم تعدیل ایمنی آن ناشناخته است.

تجویز این آنتی‌بادی به مادران $Rh_0(D)$ - منفی، در هنگام تماس با آنتی‌ژن (یعنی تولد نوزاد $Rh_0(D)$ - مثبت)، پاسخ دستگاه ایمنی به سلول‌های بیگانه را مهار می‌کند.

۲. کاربردهای بالینی - ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$ برای پیشگیری از بیماری همولیتیک Rh (در نوزاد) به کار می‌رود. در مادرانی که ۷۲-۲۴ ساعت پس از زایمان ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$ دریافت می‌کنند، آنتی‌بادی علیه سلول‌های Rh - مثبت در بارداری‌های بعدی تولید نمی‌شود و بیماری همولیتیک نوزاد روی نمی‌دهد.

ت) آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی

مزیت آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی (MAb) این است که بسیار اختصاصی عمل می‌کنند، زیرا می‌توانند تنها با یک مولکول واکنش دهند. محققین با "انسانی کردن"

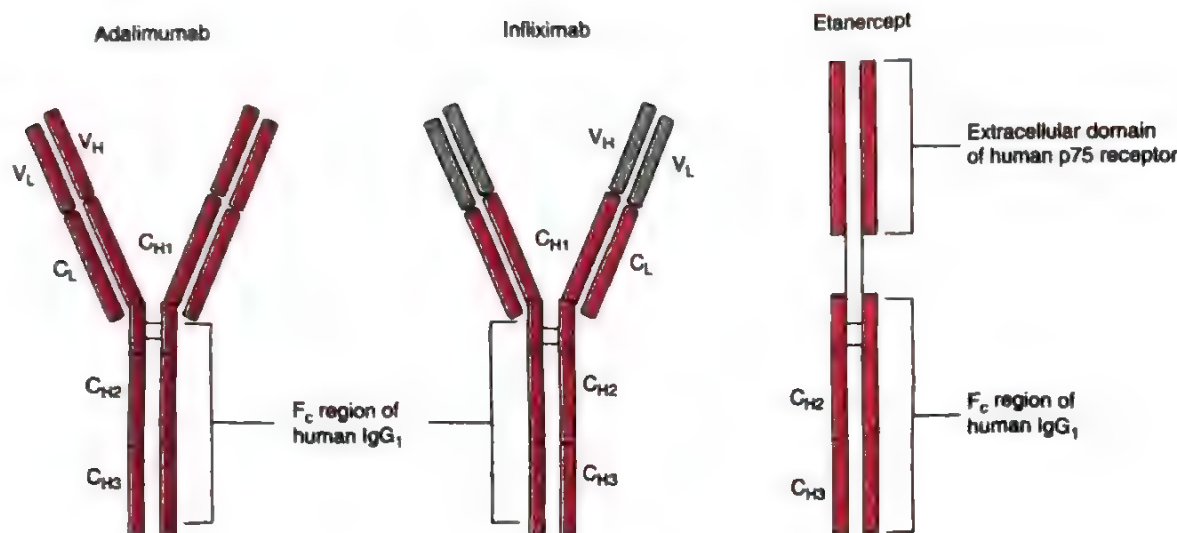
از خون چند هزار اهداکننده سالم تهیه شده است، بصورت داخل وریدی مصرف می‌شود و تصور می‌گردد شبکه ایمنی را به سمت حالت طبیعی سوق می‌دهد. مکانیسم دقیق اثر این فرآورده مشخص نیست.

۲. کاربرد بالینی - کاربرد IGIV در انواع شرایط بالینی مفید بوده است از جمله در موارد کمبود ایمونوگلوبولین‌ها، اختلالات خودایمنی، بیماری ایدز و پیوند سلول‌های بنیادی.

۳. عوارض - سمیت کلیوی، از جمله نارسایی حاد کلیه، نگرانی اصلی در استفاده از IGIV می‌باشد.

پ) ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$

۱. مکانیسم اثر - روگام یک فرآورده IgG انسانی است که آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های $Rh_0(D)$ گویچه سرخ دارد.



شکل ۲-۵۵. ساختمان‌های ایمونوگلوبولین‌های آنتاگونیست $TNF-\alpha$. C_H : زنجیره سنگین ثابت، C_L : زنجیره سبک ثابت، F_c : ناحیه کمپلکس ایمونوگلوبولین، V_L : زنجیره سبک متغیر، V_H : زنجیره سنگین متغیر. مناطق قرمز: مشتق از انسان. مناطق آبی: مشتق از موش.

(شکل ۲-۵۵) یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی IgG انسانی است که به $TNF-\alpha$ متصل می‌شود و کاربرد آن در درمان آرتریت روماتوئید تأیید شده است. اتانرسپت^۳ (شکل ۲-۵۵)، اگرچه یک MAb واقعی نیست، یک داروی بر پایه ایمونوگلوبولین است که برای اتصال به $TNF-\alpha$ تمایل بالایی دارد و بنابراین آن را از دسترس سلول‌ها خارج می‌کند. این دارو، یک دایمر با زنجیره مشخص‌گیرنده انسانی TNF است که به ناحیه ثابت IgG انسانی متصل می‌شود. اتانرسپت در التهاب مفاصل، پسوریازیس و اسپوندیلیت انکیلوزان به کار می‌رود و کاربرد آن برای سایر بیماری‌های التهابی در دست مطالعه است. واکنش‌های محل تزریق و بیش‌حساسیتی ممکن است ایجاد شود. سرتولیزوماب و گولیموماب^۲ داروی ضد TNF جیدتر هستند. همه داروهای ضد $TNF-\alpha$ ممکن است خطر عفونت‌های جدی، باز فعال شدن سل و لنفوما را بالا ببرند.

۲. هدف IL-2 داکلیزوماب^۴ — داکلیزوماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی بسیار اختصاصی است که به واحد آلفای گیرنده IL-2 در سطح سلول‌های T متصل می‌شود و از فعال شدن این سلول‌ها توسط IL-2 جلوگیری می‌کند (شکل ۳-۵۵).

آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی موش (بر مبنای مهندسی ژنتیک که آنتی‌بادی‌های موش را با تغییر ژنی به آنتی‌بادی‌های انسانی تبدیل می‌کند، شکل ۲-۵۵) توانسته‌اند احتمال تشکیل آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و واکنش‌های ایمنی را کاهش دهند اما به طور کامل حذف نشده است. سه نوع MAb که به عنوان داروی سرکوبگر ایمنی به کار می‌رود در متن بعدی آورده شده است. مشخصات برخی از آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی در جدول ۳-۵۵ ذکر شده است (برخی‌ها برای مقاصد غیرایمنولوژیک است).

۱. هدف TNF : اینفلیکسیماب^۱ — این آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی شده (شکل ۲-۵۵)، علیه $TNF-\alpha$ ، یک سیتوکین پیش‌التهابی، عمل می‌کند و بنابراین تولید اینترلوکین‌ها و مولکول‌های چسبندگی درگیر در فعالیت لکوسیت را کاهش می‌دهد. اینفلیکسیماب می‌تواند علائم بیماری کرون مقاوم به درمان را برطرف کند. تجویز این دارو به همراه متوترکسات، علائم آرتریت روماتوئید را بهبود می‌بخشد. به علاوه، اینفلیکسیماب در درمان کولیت اولسراتیو، اسپوندیلیت انکیلوزان و التهاب مفاصل در بیماری پسوریازیس مؤثر است. واکنش‌های مربوط به انفوزیون و افزایش احتمال عفونت گزارش شده است. آدالیموماب^۲

جدول ۳-۵۵: ویژگی‌های آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی (Mab) و داروهای بر پایه ایمونوگلوبولین.

Mab	ویژگیها و کاربردهای بالینی
آباتاسیت	دومن خارج سلولی از آنتی‌ژن ۴ مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) متصل شده به قسمت Fc از IgG انسانی. مسدود کردن مسیر فعال‌سازی سلولهای T از طریق تداخل در تعامل CD28 بر سلولهای T با CD88/86 بر سلولهای APC (شکل ۵۵-۳). مورد استفاده در درمان آرتريت روماتوئید.
آبسیکسیماب	آنتاگونیست گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa، جلوگیری از اتصال متقاطع در روند تجمع پلاکت‌ها. مورد استفاده پس از انجام آنژیوپلاستی و در سندرم‌های حاد کرونری.
آلفاسپت	اتصال یک قطعه از آنتی‌ژن LFA-3 به قسمت Fc از IgG انسانی که از اتصال CD2 بر سطح سلولهای T با LFA-3 بر سطح سلولهای APC جلوگیری می‌کند. برای درمان پسوریازیس تأیید شده است.
إفالیزومب	Mab ضد CD-11a، زیر واحد آلفا از LFA-1، مهار اتصال LFA-1 به مولکول ICAM-1 بر سطح سلولهای APC (شکل ۵۵-۳)؛ برای درمان پسوریازیس تأیید شده است.
ایلی‌موب	آنتی‌بادی ضد CTLA-4 که فعالیت سلولهای T را طولانی می‌کند. برای درمان ملانوم تأیید شده است (شکل ۵۵-۳).
آمالی‌زومب	آنتی‌بادی MAb ضد IgE مورد استفاده برای درمان آسم شدید (فصل ۲۰).
پالی‌وی‌زومب	آنتی‌بادی ضد پروتئین سطحی ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی (RSV). مورد استفاده برای پیشگیری و درمان عفونت RSV.
ریتوکسی‌مب	اتصال به آنتی‌ژن CD20 بر لنفوسیت‌های B و فراخوانی سلولهای عمل‌کننده ایمنی برای لیز هدف. مورد استفاده در درمان لنفوم غیر هوچکین سلول B و همراه یا متوترکسات برای درمان آرتريت روماتوئید.
تراستوزومب	اتصال به پروتئین HER-2 بر سطح سلولهای توموری. اثر سیتوتوکسیک بر سلولهای توموری پستان که تعداد زیادی پروتئین HER-2 تولید می‌کنند.

است در درمان برخی بیماری‌ها، از جمله بیماری‌های نقص ایمنی، عفونت‌های مزمن و سرطان مفید باشند.

الف) آلدسلوکین^۲

این دارو IL-2 نوترکیب است. این لنفوکین آندوژن، تولید سلول‌های T سیتوتوکسیک و فعالیت سلول‌های NK را افزایش می‌دهد (جدول ۵۵-۱). آلدسلوکین برای درمان کمکی در کارسینوم سلول کلیوی و ملانوم بدخیم به کار می‌رود. کاربرد آن برای افزایش عملکرد ایمنی در افراد مبتلا به ایدز و سایر اختلالات نقص ایمنی، در مرحله تحقیقاتی است.

ب) اینترفرون‌ها

اینترفرون α -2a تکثیر سلول‌ها را مهار می‌کند و در لوسمی

این دارو در ترکیب با سایر سرکوب‌کننده‌های ایمنی برای پیشگیری از رد پیوند کلیه به کار می‌رود. در قیاس با سیکلوسپورین، تاکرولیموس یا داروهای سیتوتوکسیک، عوارض جانبی داکلیزوماب مشابه دارونما است. باسیلیکسیماب^۱ یک IgG کایمربیک انسان-موش است که مشابه داکلیزوماب عمل می‌کند.

۳. سایر اهداف: دیگر آنتی‌بادی‌های ضد التهاب آلفاسپت (هدف: CD2)، کاناکینوماب (IL-1 β)، ناتالیزوماب (اینتگرین α β ₁)، اومالیزوماب (IgE) و Ustekinumab (TL-12) هستند.

داروهای تعدیل‌کننده ایمنی^۲

داروهایی که به عنوان محرک پاسخ ایمنی عمل می‌کنند، حوزه جدیدی را در ایمونوفارماکولوژی پدید آورده‌اند و ممکن

1- Basiliximab

2- Immunomodulating agents

3- Aldesleukin

مهارکننده‌های سیتوکین برای بیماری‌های التهابی است (فصل ۳۶ را ببینید). **Anakinra** یک شکل نوترکیب از آنتاگونیست گیرنده IL-1 است که مانع اتصال IL-1 به گیرنده‌اش می‌شود. **Canakinumab** یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IL-1 β انسانی نوترکیب است که به IL-1 β انسان متصل می‌شود و مانع اتصال آن به گیرنده‌های IL-1 می‌گردد. ریلوناسپت یک پروتئین دایمر شامل رده‌ی اتصال لیگاند بخش خارج سلولی گیرنده IL-1 انسان (IL-IRAcP) و پروتئین ضمیمه گیرنده IL-1 (IL-IRAcP) متصل به بخش Fc از IgG₁ انسانی است.

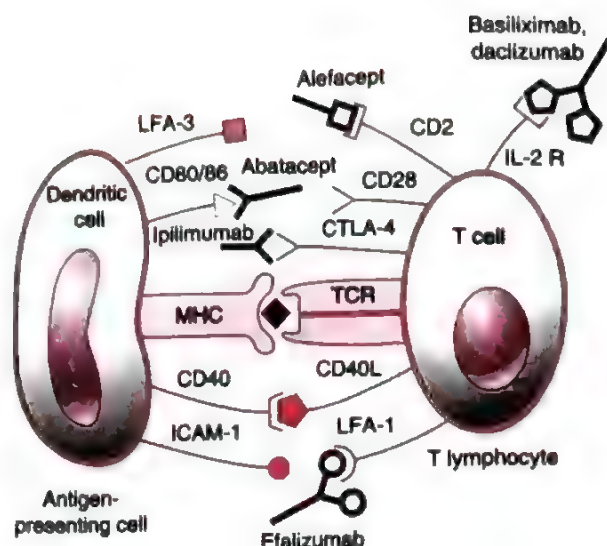
در صورتی که داروی ضد TNF- α می‌گیرند، عفونت مزمن دارند یا سرکوب ایمنی دارند، بیماران باید به دقت از نظر عفونت‌های مهم یا بدخیمی پایش شوند.

مکانیسم‌های آلرژی دارویی

واکنش‌های ایمنولوژیک به داروها، در یکی از چهار گروه واکنش‌های بیش‌حساسیتی جای می‌گیرند.

الف) آلرژی دارویی نوع I (فوری)

این نوع آلرژی دارویی شامل واکنش‌های با واسطه IgE به نیش حیوانات، گرده‌های گیاهی و داروها می‌باشد. چنین واکنش‌هایی مشتمل است بر آنافیلاکسی، کهیر و آنژیوادم. وقتی مولکول‌های دارویی کوچک به پروتئین‌های ناقل متصل شوند، ممکن است به عنوان هاپتن عمل کنند و تکثیر سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی‌های IgE آغاز گردد. این آنتی‌بادی‌ها به گیرنده‌های Fc ماست‌سل‌های بافتی و بازوفیل‌های خونی متصل می‌شوند. در تماس بعدی، دارو (به عنوان یک آنتی‌ژن) آنتی‌بادی‌های IgE را در سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها به هم وصل می‌کند و میانجی‌های پاسخ عروقی و آسیب بافتی، از جمله هیستامین، کینین‌ها، پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها آزاد می‌شوند. داروهایی که به طور شایع آلرژی نوع I ایجاد می‌کنند، عبارتند از پنی‌سیلین‌ها و سولفونامیدها.



شکل ۳-۵۵. در روند فعال‌سازی یک سلول T بوسیله یک سلول ارائه‌کننده آنتی‌ژن (APC)، گیرنده سلول T (TCR) به کمپلکس مولکول MHC - پپتید متصل می‌شود و سیگنال‌های ثانویه کمکی نیز در تعامل بین APC و پروتئین‌های سطح سلول T نقش ایفا می‌کنند. آلفاسپت تعامل بین CD2 بر سطح سلول T و LF-3 بر سطح APC را مهار می‌کند. آباتاسپت از اتصال CD28 بر سطح سلول T به CD80/86 بر سطح سلول APC جلوگیری می‌کند. اِفَالیزوماب در اتصال FLA-1 بر سطح سلول T به ICAM-1 بر سطح APC تداخل می‌کند و با سیلکسیماپ و داکلی‌زوماب، گیرنده IL-2 را مهار می‌کنند. ایپلی‌موماب با مهار تعامل CTLA-4 با CD80/86 به فعال شدن سلول T کمک می‌کند.

سلول مویی، لوسمی میلوزن مزمن، ملانوم بدخیم، سارکوم کاپوزی، و هپاتیت‌های B و C به کار می‌رود. اینترفرون β -1b در اسکروز متعدد عودکننده کاربرد دارد. اینترفرون γ -1b (بیش از سایر اینترفرون‌ها) عملکرد دستگاه ایمنی را افزایش می‌دهد و به نظر می‌رسد از طریق افزایش ساخت TNF عمل می‌کند؛ نوع نوترکیب آن برای کاهش احتمال بروز و شدت عفونت در افراد مبتلا به بیماری‌های گرانولوماتوی مزمن به کار می‌رود.

پ) مهارکننده‌های سیتوکین

یک کاربرد مهم درمان تعدیل‌کننده ایمنی، استفاده از

حفظ مهارت: آنافیلاکسی و داروهای مقلد سمپاتیک

(فصل‌های ۹ و ۱۰ را ببینید)

در آنافیلاکسی شدید، موارد توریدکننده حیات روی می‌دهد، از جمله انسداد راه هوایی، ادم متبهره، و کلاپس عروقی (در اثر اتساع عروقی محیطی و کاهش حجم خون). هیپوکسی ممکن است در ایوار هوارث قلبی (تغییر آریتمی و انفارکتوس میوکارد) دخیل باشد. داروهایی که برای درمان آنافیلاکسی به کار می‌روند، عمدتاً گیرنده‌های مربوط به دستگاه عصبی سمپاتیک را هدف قرار می‌دهند.

۱. چرا در آنافیلاکسی، ایپی نفرین به پای نوراپی نفرین به کار می‌رود؟

۲. کدام داروهای مقلد سمپاتیک دیگر، در درمان آنافیلاکسی مفید هستند؟

به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ب) آلرژی دارویی نوع II

در آلرژی نوع II، آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM به سلول‌های خونی در گردش متصل می‌شوند. در تماس بعدی با آنتی‌ژن، لیز سلولی وابسته به کمپلمان روی می‌دهد. واکنش‌های نوع II عبارتند از: سندرم‌های خودایمن نظیر کم‌خونی همولیتیک ناشی از متیل دوبا، لوپوس اریتماتوی سیستمیک در اثر پروکائین‌آمید یا هیدرالازین، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ناشی از کینیدین، و آگرانولوسیتوز در اثر بسیاری از داروها.

پ) آلرژی دارویی نوع III

واکنش نوع III، یک نوع پیچیده از آلرژی دارویی است که در آن، آنتی‌بادی‌های IgG، IgM یا احتمالاً IgE، کمپلمان را تثبیت می‌کنند. بیماری سرم و واسکولیت دارویی، نمونه‌هایی از واکنش نوع III هستند؛ همچنین سندرم استیونس - جانسون (در اثر مصرف سولفونامید) ممکن است ناشی از یک واکنش نوع III باشد.

ت) آلرژی دارویی نوع IV

آلرژی نوع IV یک واکنش با واسطه سلول است که ممکن است در اثر کاربرد موضعی داروها روی دهد. درماتیت تماسی، حاصل این نوع آلرژی است.

ث) ایجاد تغییر در آلرژی‌های دارویی

داروهایی که پاسخ آلرژیک به سایر داروها یا سموم را تغییر می‌دهند، در چند مرحله بر دستگاه ایمنی اثر می‌گذارند. به عنوان نمونه، کورتیکواستروئیدها تکثیر لنفوسیت‌ها را مهار می‌کنند و آسیب و ادم بافتی را کاهش می‌دهند. با این حال، اکثر داروهایی که در واکنش‌های نوع I مفید هستند (مانند اپی نفرین، آنتاگونیست‌های H_1 و کورتیکواستروئیدها)، آزادسازی میانجی‌ها را مهار یا به عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک میانجی‌ها عمل می‌کنند.

سؤالات

۱. سیکلوسپورین در پیوند عضو مؤثر است. این دارو با چه

مکانیسمی، دستگاه ایمنی را سرکوب می‌کند؟

الف) فعال کردن سلول‌های NK

ب) مهار پاسخ‌های بافتی به میانجی‌های التهابی

ج) افزایش کاتابولیسم آنتی‌بادی‌های IgG

د) مهار نسخه‌برداری ژنی اینترلوکین‌ها

ه) اختلال در فعال‌سازی پپتید MHC-II سلول T

۲. کدام یک از داروهای زیر ایمنی سلولی را سرکوب، و

ساخت پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را مهار می‌کند و

کاتابولیسم آنتی‌بادی‌های IgG را افزایش می‌دهد؟

الف) سیکلوفسفامید

ب) سیکلوسپورین

ج) اینفلیکسیماب

د) میکوفنولات مفیل

ه) پردنیزون

۳. یک زن ۳۰ ساله یک بچه زنده‌ی ۶ ساله دارد. فرزند او و

شوهر او Rh^+ و خود او Rh_0 و D^u منفی است. اکنون

وی ۹ ماهه باردار است و در اتاق زایمان بوده و انقباضات

مکرر دارد. تست آنتی‌بادی Rh قبل از حاملگی گرفته شده

و منفی بوده است. چه ایمنی درمانی برای این بیمار

مناسب است؟

الف) سیکلوسپورین

ب) سیکلوفسفامید

ج) متوترکسات

د) ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$

ه) تاکرولیموس

هفته بعد، دچار رد حاد پیوند با واسطه آلوانتی‌بادی شد (رد حاد هومورال AHR). بیمار با تاکرولیموس و داروی دوم که لنفوسیت B و T هر دو را هدف قرار می‌دهد با موفقیت درمان شد. کدام یک از گزینه‌های زیر یک سرکوبگر ایمنی است که لنفوسیت‌های B و T هر دو را از طریق مهار سنتز نوپدید پورین مهار می‌کند؟

الف) سیکلوفسفامید

ب) متوترکسات

ج) میکوفنولات موفتیل

د) پردنیزون

ه) تاکرولیموس

۸. IL-2 نو ترکیب در کدام یک از موارد زیر مفید است؟

الف) بیماری پیوند علیه میزبان در بیماری که سلول‌های بنیادین خونساز دریافت کرده

ب) پسوریازیس

ج) کارسینوم سلول کلیوی

د) آرتریت روماتوئید

ه) کارسینوم سطحی مثانه

۹. هرچند سیرولیموس و سیکلوسپورین تأثیر مشابه در سرکوب ایمنی دارند، عوارض جانبی آنها متفاوت است. کدام یک از عوارض زیر در سیرولیموس بیش از سیکلوسپورین است؟

الف) آنافیلاکسی

ب) افزایش فشار خون

ج) استئوپروز

د) نارسایی کلیه

ه) ترومبوسیتوپنی

۱۰. کدام یک از داروهای زیر، فاگوسیتوز ماکروفاژها را در افراد مبتلا به بیماری‌های گرانولوماتوی مزمن افزایش می‌دهد؟

الف) آلدسلوکلین

ب) اینترفرون گاما

ج) ایمونوگلوبولین لنفوسیتی

د) پردنیزون

ه) تراستوزوماب

۴. یک مرد ۳۶ ساله با تغییرات ناخن، پاشنه دردناک و متورم و درد تحتانی کمر که او را از خواب بیدار می‌کند مراجعه کرده است. درد کمر با ورزش بهتر می‌شود. او گزارش خشکی صبحگاهی ۱-۲ ساعته می‌دهد. سابقه‌ی پسوریازیس و آرتریت پسوریاتیک را از ۱۲ سالگی می‌دهد. شما تصمیم به تغییر رژیم کنونی وی شامل ایندومتاسین به یک داروی بیولوژیک که $TNF-\alpha$ را هدف قرار می‌دهد دارد. کدامیک از گزینه‌ها یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی شده است که به $TNF-\alpha$ اتصال یافته و عملکرد آن را مهار می‌کند؟

الف) اتانرسپت

ب) اینفلیکسیماب

ج) سیرولیموس

د) تراستوزوماب

ه) تالیدومید

۵-۶: یک بیمار برای درمان یک عفونت باکتریایی، یک پنی‌سیلین تزریقی دریافت کرد. در عرض چند دقیقه، بیمار به انقباض شدید برونش، ادم حنجره و افت فشارخون دچار شد. با تجویز سریع اپی‌نفرین، بیمار نجات یافت. یک سال بعد، بیمار در پی مصرف یک داروی آنتی‌سایکوتیک، به آگرانولوسیتوز دچار شد.

۵. چه نوع واکنش دارویی در اثر تجویز پنی‌سیلین ایجاد شد؟

الف) یک سندرم خودایمن

ب) یک واکنش با واسطه سلول

ج) یک آلرژی دارویی نوع II

د) یک واکنش با واسطه IgE

ه) بیماری سرم

۶. چه نوع واکنش دارویی در پی مصرف داروی آنتی‌سایکوتیک ایجاد شد؟

الف) یک واکنش دارویی نوع III

ب) یک واکنش دارویی نوع IV

ج) بیش‌حساسیتی تأخیری

د) یک واکنش با واسطه آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM

ه) سندرم استیونس - جانسون

۷. یک خانم ۲۴ ساله تحت پیوند کلیه قرار گرفته است. یک

پاسخ‌ها

۱. سیکلوسپورین، کالسی‌نورین را مهار می‌کند. (کالسی‌نورین یک سرین فسفاتاز است که برای فعال شدن عوامل نسخه‌برداری اختصاصی سلول‌های T ضروری می‌باشد). در نتیجه، نسخه‌برداری ژنی IL-2، IL-3 و اینترفرون گاما متوقف می‌شود. پاسخ گزینه "د" است.

۲. پردنیزون (یک کورتیکواستروئید) به عنوان یک داروی سرکوب کننده ایمنی در بیماری‌های خودایمن و پیوند عضو به کار می‌رود. گلوکوکورتیکوئیدها اثرات متعددی دارند (از جمله مواردی که در این سؤال ذکر شده‌اند). پاسخ گزینه "ه" است.

۳. ایمنوگلوبولین Rh₀(D) حاوی آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژنهای Rh₀(D) است. اگر یک تزریق آنتی‌بادی Rh₀(D) در طی ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از تولد نوزاد Rh⁺ به مادر Rh⁻ انجام شود، پاسخ آنتی‌بادی خود مادر به سلول‌های Rh⁺ خارجی سرکوب می‌شود زیرا گلبول‌های قرمز شیرخوار قبل از تولید پاسخ علیه Rh₀(D) توسط مادر، از گردش خون پاک می‌شوند. بنابراین، بیمار هیچ سلول B خاطره‌ای که بتواند حاملگی بعدی را با یک جنین Rh₀(D)⁺ فعال نماید، ندارد. پاسخ گزینه "د" است.

۴. اینفلیکسیماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی شده است که به TNF- α متصل می‌شود. اتانرسپت نیز به TNF- α متصل می‌شود، ولی یک پروتئین کایمریک حاوی بخشی از گیرنده TNF- α انسان است که به ناحیه Fc از یک IgG انسان متصل می‌باشد. تالیدومید یک مولکول کوچک است که به نظر می‌رسد تولید TNF- α را مهار می‌کند. تراستوزوماب یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی علیه HER-2/neu است. پاسخ گزینه "ب" است.

۵. بیمار به آنافیلاکسی ناشی از پنی‌سیلین دچار شده است. این یک واکنش دارویی نوع I با واسطه IgE می‌باشد.

پاسخ گزینه "د" است.

۶. آگرانولوسیتوز (و لوپوس اریتماتوی سیستمیک) سندرم‌های خودایمن هستند که ممکن است در اثر مصرف دارو ایجاد شوند. این‌ها واکنش‌های نوع II هستند که در اثر اتصال IgM یا IgG به سلول‌های خونی در گردش روی می‌دهند. به نظر می‌رسد که بیمار کلوزاپین برای درمان سایکوز مصرف کرده است (عوارض کلوزاپین، فصل ۲۹). پاسخ گزینه "د" است.

۷. اسید میکوفنولیک که در پی مصرف میکوفنولات موفتیل تشکیل می‌شود، اینوزین منوفسفات دهیدروژناز را در مسیر ساخت پورین از مواد اولیه مهار می‌کند. در نتیجه، لنفوسیت‌های B و T سرکوب می‌شوند. میکوفنولات موفتیل به تنهایی یا به همراه سیکلوسپورین در پیوند عضو به کار می‌رود. پاسخ گزینه "ج" است.

۸. IL-2 یک سیتوکین است که تکثیر سلول‌های T را افزایش می‌دهد و سلول‌های T_H1، NK و LAK را فعال می‌کند. تأثیر مفید آن در کارسینوم سلول کلیوی و ملانوم بدخیم (۲ سرطان که به داروهای ضد سرطان سیتوتوکسیک قدیمی پاسخ خوبی نمی‌دادند) ثابت شده است. پاسخ گزینه "ج" است.

۹. سمیت کلیوی و افزایش فشار خون از عوارض سیکلوسپورین و تاکرولیموس است. در مقابل، سیرولیموس اثر نامطلوبی بر کلیه ندارد و در عوض، اختلالات گوارشی، هیپرتری‌گلیسریدمی و سرکوب مغز استخوان (به ویژه ترومبوسیتوپنی) ایجاد می‌کند. پاسخ گزینه "ه" است.

۱۰. اینترفرون گاما در بیماری‌های گرانولوماتوی مزمن به کار می‌رود. در این بیماران، فعالیت فاگوسیتی کاهش می‌یابد. این دارو احتمال عفونت‌های عودکننده را به شدت کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "ب" است.

پاسخ حفظ مهارت: آنافیلاکسی و داروهای

مقلد سمبایک (فصل‌های ۶ و ۹ را ببینید)

۱. ای نفرین تمام گیرنده‌های آدرنژیک را فعال می‌کند، در حالی که نوراپی نفرین، اند آگونیستی ناپیزی بر گیرنده‌های β_2 دارد. این تفاوت در آنافیلاکسی مهم است، زیرا برای بازکردن راه هوایی، فعالیت گیرنده‌های β_2 لازم است. تاثیر آگونیستی ای نفرین بر گیرنده‌های α_1 ، انقباض عروقی و تا مدوری نشت عروقی ناشی از آنافیلاکسی را هشت می‌کند (به علاوه، تبویز مایعات، یک رکن اصلی درمان آنافیلاکسی است). تاثیر آگونیستی ای نفرین بر گیرنده‌های β_1 ، به حفظ برون‌ده قلبی کمک می‌کند.

۲. اگر اسپاسم برونش شدید باشد، استنشاق یک آگونیست β_2 (مانند آلبوترویل) می‌تواند مفید باشد. اگر کلاپس قلبی - عروقی شدید باشد، و به میزان کافی به امیاء یا مایعات پاسخ ندهد، تبویز داروهای منقبض‌کننده عروقی مفید خواهد بود، این‌ها عبارتند از: آگونیست‌های آلفا (مانند فنیل‌افرین) و آگونیست‌های β_1 (مانند دوبوتامین یا دوپامین).

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- ویژگی‌های اصلی ایمنی سلولی و هومورال را شرح دهید.
- هفت داروی سرکوب‌کننده ایمنی را نام ببرید و مکانیسم اثر، کاربردهای بالینی و عوارض هر یک از آنها را توضیح دهید.
- مکانیسم اثر، کاربردهای بالینی و سمیت آنتی‌بادی‌هایی را که به عنوان سرکوب‌کننده ایمنی به کار می‌روند، شرح دهید.
- سیتوکین‌های اصلی و سایر داروهای تعدیل‌کننده ایمنی را نام ببرید و کاربردهای بالینی آنها را توضیح دهید.
- انواع مختلف آلرژی‌های دارویی را شرح دهید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای تعدیل‌کننده ایمنی

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
---------	-------------	------------------	---------------	------------------------

گلوکوکورتیکوئیدها

پردنیزون	فعال‌سازی گیرنده گلوکوکورتیکوئید	بسیاری از وضعیت‌های التهابی، پیوند اعضا، سرطان‌های خونی	به دلیل اثر پرنوئوسی ژن مدت اثر بیشتر از نیمه عمر فارماکوکینتیک دارو است.	سرکوب آدرنال، مهار رشد، ضعف عضلانی، پوکی استخوان، احتباس نمک، عدم تحمل گلوکز، تغییرات رفتاری
----------	----------------------------------	---	---	--

بسیاری از گلوکوکورتیکوئیدهای دیگر برای استفاده از طریق خوراکی و تزریقی در دسترس هستند (فصل ۳۹)

لیگندهای ایمونوفیلین

سیکلوسپورین	مجموعه سیکلوسپورین - سیکلوفیلین	پیوند عضو، بیماری پیوند علیه میزبان، برخی بیماری‌های خودایمنی	به وسیله سیستم CYP450 متابولیزه می‌شود. بسیاری تداخلات دارویی وجود دارد.	اختلال عملکرد کلیه، افزایش فشارخون، سمیت عصبی
-------------	---------------------------------	---	--	---

تاکرولیموس: مشابه سیکلوسپورین اما کالسی‌نورین را با اتصال به ایمونوفیلین FK506 مهار می‌کند. سیرولیموس: اتصال آن به سیکلوفیلین مسیر پیام‌رسانی اینترلوکین ۲ را مهار می‌کند، عوارض جانبی شامل هیپرتری‌گلیسریدمی (افزایش تری‌گلیسرید خون)، سمیت کبدی، اسهال و سرکوب عملکرد مغز استخوان. اورلیموس و تم‌سیرولیموس نیز داروهای مشابه هستند.

آنتاگونیست‌های پورین

میکوفنولات موئیل	ساخت پورین را با مهار اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز مهار می‌کند	پیوند عضو، بیماری پیوند علیه میزبان، برخی بیماری‌های خودایمنی	خوراکی، تزریقی	اختلالات گوارشی، سرکوب مغز استخوان
------------------	--	---	----------------	------------------------------------

سایرین

تالیدومید	اثر بر کمپلکس‌های ایمنی شامل کاهش تولید $TNF-\alpha$	اریتم ندوزوم لپروزوم (جذام)، میلوم متعدد	خوراکی	تراتوزن، خواب‌آلودگی، نوروپاتی محیطی، نوتروپنی
-----------	--	--	--------	--

لنالیدومید: آنالوگ تالیدومید که برای درمان میلوم متعدد تأیید شده است.

آنتاگونیست گیرنده CD-2

آلفاسیت	به گیرنده CD2 سلول T متصل می‌شود و اتصال آن به LFA-3 را مهار می‌کند	پسوریازیس	پروتئین نو ترکیب، تزریقی	کاهش تعداد سلول‌های T، سمیت کبدی، واکشنش بیش حساسیتی، عفونت، بدخیمی
---------	---	-----------	--------------------------	---

جدول خلاصه دارویی: داروهای تعدیل‌کننده ایمنی (داروها)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربرد های بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
آنتی سرم های سرکوب کننده ایمنی				
گلوبولین ضد تیموسیت	به سلول های T متصل می شود و سمیت سلولی با مبنای کمپلمان را آغاز می کند.	پیوند	تزریقی	واکنش بیش حساسیتی، واکنش محل تزریق، بدخیمی
گلوبولین ضد لنفوسیت: مشابه گلوبولین ضد تیموسیت ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IGIV): فرآورده ایمونوگلوبولین حاصل از IgG از هزاران اهدا کننده سالم. طیف کاربرد بالینی گسترده از جمله در اختلالات خود ایمنی و کمبود ایمونوگلوبولین ها.				
آنتی بادی ضد Rh₀(D)				
روگام	از حساس سازی به وسیله اتصال به آنتی ژن Rh ₀ (D) پیشگیری می کند.	به مادران باردار Rh ₀ (D) منفی که جنین Rh ₀ (D) مثبت را حامله اند ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از زایمان تزریق می شود.	تزریقی	واکنش محل تزریق، همولیز در صورتی که به فرد Rh - مثبت داده شود.
آنتاگونیست های اینترلوکین ۲				
داکلیزاماب	Mab که گیرنده اینترلوکین ۲ سلول T را مهار می کند. باسیلیکسیماب: Mab شبیه به داکلیزاماب	پیوند کلیه	تزریقی	واکنش های بیش حساسیتی، عفونت، بدخیمی
آگونیست IL-2	گیرنده های IL-2 را بر روی سلول های B و T و NK فعال می کند.	کارسینوم سلول کلیه، ملانوم	تزریقی	سندرم نشت مویرگی، تشدید بیماری های التهابی / خود ایمنی از پیش موجود، واکنش های افزایش حساسیتی
داروهای ضد TNF-α				
اینفلیکسیماب	Mab که به TNF- α متصل می شود و از فعالیت گیرنده TNF- α جلوگیری می کند.	بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، آرتریت پسوریازیس	تزریقی	واکنش های بیش حساسیتی، عفونت، بدخیمی
آدالیموماب: Mab انسانی مشابه داکلیزاماب اتانرسپت: دایمر گیرنده انسانی TNF که به ناحیه ثابت IgG متصل شده است. گولیموماب: IgG انسانی علیه TNF. سرتولیزوماب: قطعه Fab انسانی شده متصل به TNF.				

جدول خلاصه دارویی: داروهای تعدیل‌کننده ایمنی (داروها)

تداخلات دارویی	فارماکوکینتیک	کاربردهای بالینی	مکانیسم اثر	زیرگروه
				اینترفرون‌ها
		لوکمی، ملانوما، هیپاتیت مزمن	پاسخ ایمنی را با فعال کردن گیرنده‌های	اینترفرون - α
		C و B	اینترفرون آلفا تقویت می‌کند.	2a
				اینترفرون α -b: مورد استفاده برای مالتیپل اسکلروز (M.S)
				اینترفرون γ -b: مورد استفاده برای بیماری گرانولوماتوی مزمن

GTP: گرانوزین تری فسفات، *LFA*: آنتی‌ژن مرتبط با لنفوسیت، *Mab*: آنتی‌بادی تک‌دودمانی، *TNF*: فاکتور نکروز تومور.

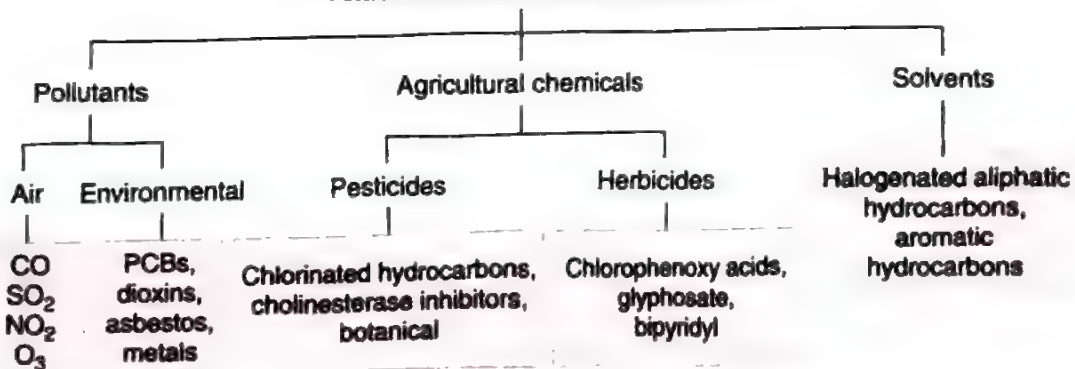
فصل

۵۶

سم شناسی محیطی و شغلی

سم شناسی شاخه‌ای از فارماکولوژی است که به اثرات سوء مواد شیمیایی بر دستگاههای حیاتی بدن می‌پردازد. مواد شیمیایی موجود در محیط (منزل، محل کار، اتمسفر) ممکن است برای سلامت افراد، مضر باشند.

Toxic chemicals in the environment



ایجاد برونشیت، بیماری‌های انسدادی ریه و سرطان ریه نقش دارد. آلاینده‌های هوا در ایالات متحده توسط آژانس محافظت محیط^۱ تنظیم می‌شوند.

ب) منواکسید کربن

CO یک گاز بی‌بو و بی‌رنگ است که برای اتصال به

آلاینده‌های هوا

الف) طبقه‌بندی و مواد نمونه

آلاینده‌های اصلی هوا در کشورهای صنعتی عبارتند از: منواکسید کربن (که در حدود ۵۰٪ از کل آلاینده‌های هوا را به خود اختصاص می‌دهد)، اکسیدهای گوگرد (۱۸٪)، هیدروکربن‌ها (۱۲٪)، ذرات معلق (ذرات دوده ۱۰٪) و اکسیدهای نیتروژن (۶٪). به نظر می‌رسد آلودگی هوا در

1- Environmental protection Agency (EPA)

واژه‌های کلیدی

تجمع زیستی (bioaccumulation)	افزایش غلظت یک ماده در محیط به دلیل پایداری محیطی و ویژگی‌های فیزیکی (مثلاً قابلیت انحلال در چربی) که امکان تجمع آن را در بافتها یا ارگانیسمها میسر می‌سازد.
مسمومیت‌شناسی محیط زیست (Ecotoxicology)	مطالعه اثرات سمی عوامل فیزیکی و شیمیایی به جمعیت و ارگانیسم‌های زنده در اکوسیستم تعریف شده.
بزرگنمایی زیستی (Biomagnification) (bioaccumulation)	اگرچه غلظت یک آلاینده ممکن است در آب به صورت واقعی غیر قابل تشخیص باشد اما ممکن است صدها یا هزارها بار بزرگنمایی شود تا در زنجیره غذایی پذیرفته نشوند.
مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز	مواد شیمیایی موجود در محیط که اثرات شبه‌استروژن یا ضد آندروژنی دارند یا عملکرد تیروئید را مختل می‌کنند. این نگرانی وجود دارد که در معرض مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز قرار گرفتن احتمال ایجاد سرطان‌ها، اختلال در باروری و عوارض تراتوژنیک را بالا ببرد.
سم‌شناسی محیطی	حوزه‌ای که اثرات مواد را بر محیط (مثلاً آب، هوا) بررسی می‌کند. تحت نظارت آژانس حفاظت محیطی (EPA) ایالات متحده.
سم‌شناسی شغلی	حوزه‌ای که اثرات نامطلوب مواد شیمیایی را در محیط کار ارزیابی می‌کند. تحت نظارت اداره سلامت دائمی شغلی (OSHA) ایالات متحده.
حد آستانه	مقدار تماس با یک ماده در یک دوره زمانی که بی‌خطر تلقی می‌شود. این میزان برای دوره‌های کوتاه‌تر نسبت به دوره‌های بلندتر، بالاتر است.

اکسیژن ۱۰۰ درصد، ارکان اصلی درمان هستند. اکسیژن پرفشار، پاکسازی منواکسید کربن را تسریع می‌کند.

پ) دی‌اکسید گوگرد

SO₂ یک گاز تحریک‌کننده بی‌رنگ است که از احتراق سوخت‌های فسیلی به دست می‌آید.

۱. اثرات SO₂ — در تماس با غشاهای مخاطی مرطوب، اسید سولفور را ایجاد می‌کند که مسؤول اکثر اثرات نامطلوب این گاز است. تحریک ملتحمه و برونش (بویژه در افراد مبتلا به آسم)، اولین علائم مسمومیت هستند. وجود ۵-۱۰ ppm از این گاز در هوا برای اسپاسم شدید برونش کافی است. مسمومیت شدید ممکن است به ادم ریوی تأخیری بیانجامد. تماس درازمدت با غلظت پایین این گاز می‌تواند بیماری قلبی - ریوی را تشدید کند.

اکسی‌هموگلوبین، با اکسیژن رقابت می‌کند. میل ترکیبی CO به هموگلوبین، بیش از ۲۰۰ برابر اکسیژن است. حد آستانه^۱ CO برای ۸ ساعت کار در روز، ۲۵ سهم در میلیون^۲ (ppm) است؛ در ترافیک سنگین، غلظت CO ممکن است از ۱۰۰ ppm فراتر رود.

۱. اثرات — منواکسید کربن موجب هیپوکسی بافتی می‌شود. نخست سردرد رخ می‌دهد و متعاقب آن، گیجی، کاهش دقت دید، تائیکاردی، سنکوپ، کما، تشنج و مرگ رخ می‌دهد. کلاپس و سنکوپ زمانی روی می‌دهد که در حدود ۴۰٪ هموگلوبین به کربوکسی‌هموگلوبین تبدیل شود. هیپوکسی درازمدت می‌تواند آسیب برگشت‌ناپذیر به مغز و میوکارد بزند. مواجهه یک زن باردار با سطح بالای CO در دوره زمانی حیاتی برای رشد جنین ممکن است سبب مرگ جنین یا نقایص غیرقابل برگشت جدی جنین (اما غیرکشنده) شود.

۲. درمان — خارج کردن منبع منواکسیدکربن و تنفس

1- threshold limit value (TLV)

2- parts per million (ppm)

الف) هیدروکربن‌های آلیفاتیک

این گروه شامل حلال‌های هالوژنه نظیر تتراکلرید کربن، کلروفرم و تری‌کلرواتیلن است.

۱. اثرات — حلال‌ها سرکوب کننده‌های قوی عملکرد CNS هستند. اثرات حاد تماس با مقادیر زیاد این مواد عبارتند از: تهوع، سرگیجه، اختلالات لکوموتور، سردرد و کما. تماس درازمدت با هیدروکربن‌های هالوژنه به اختلال عملکرد کبد و عوارض کلیوی می‌انجامد. تماس درازمدت با تتراکلرواتیلن یا تری‌کلرواتان، نوروپاتی محیطی ایجاد می‌کند.

۲. درمان — قطع تماس با این مواد، تنها درمان اختصاصی در دسترس است. اگر سرکوب عملکرد CNS شدید باشد، حمایت از علائم حیاتی لازم است (فصل ۵۸).

ب) هیدروکربن‌های آروماتیک

بنزن و تولوئن و زایلن^۱ هیدروکربن‌های آروماتیک مهم هستند.

۱. اثرات — تماس حاد به سرکوب عملکرد CNS همراه با آتاکسی و کما می‌انجامد. تماس درازمدت با بنزن با عوارض خونی نظیر ترومبوسیتوپنی، کم‌خونی آپلاستیک و پان‌سیتوپنی و انواع گوناگونی از سرطان‌های خونی و به ویژه لوسمی همراه است. اکثر سازمانهای ملی و بین‌المللی بنزن را به عنوان یک کارسینوژن انسانی شناخته شده طبقه‌بندی می‌کنند. تولوئن (متیل‌بنزن) و زایلن (دی‌متیل بنزن) سرطانزا نمی‌باشند.

حفظ مهارت: ایمنی داروهای جدید

(فصل ۱ را ببینید)

FDA به شواهد ایمنی نسبی یک داروی جدید قبل از ارزیابی بالینی آن نیاز دارد. اگر یک داروی جدید برای تصویربرداری سیستمیک طولانی‌مدت مدنظر قرار گیرد، چه تست سمیت حیوانی لازم است؟ پاسخ در انتهای فصل آمده است.

۲. درمان — قطع تماس بیمار با گاز و رفع تحریک و التهاب، ضروری است.

ت) اکسیدهای نیتروژن

دی‌اکسید نیتروژن (NO_2) که یک گاز محرک و قهوه‌ای رنگ است، مهم‌ترین عضو این گروه می‌باشد. این ماده در آتش‌سوزی‌ها و علف تازه مزارع تشکیل می‌شود.

۱. اثرات — NO_2 موجب تحریک شدید ریه و ادم ریوی می‌شود. کشاورزانی که در سیلوهای در بسته با غلظت بالای این گاز تماس می‌یابند، ممکن است در اثر ادم ریوی حاد به سرعت فوت کنند. تحریک چشم‌ها، بینی و حلق شایع است. امروزه شایع‌ترین منبع مواجهه انسان به اکسید نیتروژن، شامل NO_2 ، ترافیک اتومبیل و کامیون است.

۲. درمان — هیچ درمان اختصاصی در دسترس نیست. اقداماتی در جهت کاهش التهاب و ادم ریوی لازم است.

ث) ازن

ازن یک گاز محرک و آبی‌رنگ است که در دستگاه‌های تصفیه آب و هوا و در میدان‌های الکتریکی تولید می‌شود.

۱. اثرات — تماس با ۰/۱-۰/۱ ppm ممکن است باعث تحریک و خشکی غشاهای مخاطی شود. عملکرد ریه ممکن است در غلظت‌های بالاتر، مختل شود. تماس درازمدت به برونشیت، برونشلولیت، فیبروز ریوی و آمفیزم می‌انجامد.

۲. درمان — هیچ درمان اختصاصی در دسترس نیست. اقداماتی در جهت کاهش التهاب و ادم ریوی لازم است.

حلال‌ها

حلال‌هایی که در صنعت و در شستشوی لباس به کار می‌روند، منبع مهمی برای تماس مستقیم با هیدروکربن‌ها و نیز آلاینده‌های هوا هستند.

۲. درمان — قطع تماس تنها راه برای کاهش این عوارض است. اگر سرکوب عملکرد CNS روی دهد، حمایت از علائم حیاتی لازم است.

حشره‌کش‌ها

الف) طبقه‌بندی و مواد نمونه

سه گروه اصلی حشره‌کش‌ها عبارتند از: هیدروکربن‌های کلردار (DDT و آنالوگ‌های آن)، مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز (کاربامات‌ها، ارگانوفسفات‌ها) و مواد گیاهی (نیکوتین، روتنون^۱، آکالوئیدهای پیرتروم^۲).

ب) هیدروکربن‌های کلردار

این ترکیبات شیمیایی چربی‌دوست و بادوام که به میزان بسیار ناچیزی متابولیزه می‌شوند، به طور قابل ملاحظه‌ای در بدن موجود زنده تجمع پیدا می‌کنند.

۱. اثرات — هیدروکربن‌های کلردار غیرفعال شدن فیزیولوژیک کانال‌های سدیم را در غشاهای عصبی مهار می‌کنند و در نتیجه، پتانسیل‌های عمل کنترل‌نشده‌ای ایجاد می‌گردد. لرزش معمولاً اولین نشانه مسمومیت حاد می‌باشد و ممکن است به سمت تشنج پیشرفت کند. تماس درازمدت حیوانات با این حشره‌کش‌ها، احتمال تشکیل تومور را افزایش داده است. عوارض ناشی از تماس درازمدت با این مواد در انسان روشن نیست. هیچ رابطه‌ای بین خطر سرطان پستان و سطح سرمی متابولیت‌های DDT در انسان مشاهده نشده است. مطالعات اخیر همراهی با لنفوم غیرهوچکین و سرطان بیضه را نشان داده‌اند.

۲. درمان — هیچ درمان اختصاصی برای مسمومیت حاد ناشی از هیدروکربن‌های کلرینه وجود ندارد. به دلیل نیمه‌عمر بسیار طولانی این حشره‌کش‌ها در ارگانسیم‌ها و در محیط (تا چندین سال)، مصرف آنها در آمریکای شمالی و اروپا ممنوع شده است.

پ) مهارکننده‌های کولین‌استراز

کاربامات‌ها (مانند آلدیکارب^۳، کارباریل^۴) و ارگانوفسفات‌ها

(مانند دی‌کلروس، مالاتیون، پاراتیون) حشره‌کش‌های مؤثر با نیمه‌عمر محیطی کوتاه هستند. این داروهای ارزان، بسیار پرمصرف در کشاورزی هستند.

۱. اثرات — همان‌طور که در فصل ۷ اشاره شد، مصرف این مواد، گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی را تحریک می‌کند. علائم و نشانه‌های آنها عبارتند از: مردمک‌های ته‌سنجاقی، تعریق شدید، ترشح بیش از حد بزاق، انقباض برونش، استفراغ، اسهال، تحریک CNS (و متعاقباً سرکوب آن)، و انقباضات خفیف، ضعف و فلج عضلانی. شایع‌ترین علت مرگ، نارسایی تنفسی است.

۲. درمان — دوز بالای آتروپین برای مهار اثرات موسکارینی به کار می‌رود. پرالیدوکسیم برای بازسازی کولین‌استراز تجویز می‌شود (فصل ۸). تهویه مکانیکی ممکن است تا زمانی که کولین‌استراز کافی بازسازی شود، لازم باشد.

ت) حشره‌کش‌های گیاهی

۱. نیکوتین — تأثیر نیکوتین بر گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی در حشرات، مشابه تأثیر آن در پستانداران است و احتمالاً با همین مکانیسم، یعنی تحریک و متعاقباً فلج عقده‌ای، عصبی - عضلانی و CNS، حشرات را می‌کشد. درمان حمایتی است.

۲. روتنون — این حشره‌کش یک آکالوئید گیاهی است که مصرف خوراکی آن باعث ناراحتی گوارشی و تماس مستقیم با سطوح مختلف بدن، باعث کونژونکتیویت و درماتیت می‌شود. درمان علامتی است.

۳. پیرتروم — این حشره‌کش، مخلوطی از آکالوئیدهای گیاهی است. شایع‌ترین عارضه جانبی آن، درماتیت تماسی است. مصرف مقادیر زیاد آن، از راه خوراکی یا استنشاقی، ممکن است به تحریک CNS (از جمله تشنج) و نوروپاتی محیطی بیانجامد. درمان علامتی است (در موارد لازم،

داروی ضد تشنج تجویز می‌شود).

علف‌کش‌ها

الف) اسیدهای کلرو فنوکسی

سمیت ریوی تأخیری، پیشگیری فوری از جذب مهم است (شارکول فعال، Fuller's earth). شست‌وشوی معده توصیه نمی‌شود. زیرا ممکن است آسپیراسیون از معده به ریه را تسریع نماید. زمانی که پاراکوات جذب شد، درمان در کمتر از ۵۰ درصد از موارد موفقیت‌آمیز است. آنتی‌اکسیدان‌ها مانند استیل‌سیستئین و سالیسیلات ممکن است از طریق پاک کردن رادیکال‌های آزاد و اثرات ضد التهابی مفید باشند. با این حال بهترین درمان حمایتی شامل دیالیز هم بعد از خوردن تنها مقدار کم ۵۰-۵۰۰ ms/us در کمتر از ۵۰ درصد موارد باعث حفظ بقا می‌شود.

آلاینده‌های محیطی

ترکیبات شیمیایی که در آلودگی محیط نقش دارند، عبارتند از: فلزات سنگین، دیوکسین‌ها، و بی‌فنیل‌های پلی‌کربن و آزیستوز (فصل ۵۷).

الف) بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBها)

۱. منبع - در گذشته، PCBها به طور گسترده برای تولید وسایل الکتریکی به کار می‌رفتند، اما امروزه خطر آنها برای محیط آشکار شده است. این مواد جزء باثبات‌ترین ترکیبات آلی هستند. این مواد چربی‌دوست، به سختی متابولیزه می‌شوند. در نتیجه، این مواد در محیط بسیار مقاوم هستند و در زنجیره غذایی وارد می‌شوند.

۲. اثرات - در کارگرانی که با PCBها تماس دارند، شایع‌ترین اثر، سمیت جلدی می‌باشد (از جمله آکنه، اریتم، فولیکولیت، هیپرکراتوز). با شیوع کمتر، افزایش خفیف تری‌گلیسریدهای سرم و افزایش آنزیم‌های کبد دیده می‌شود.

ب) دیوکسین‌ها^۲

۱. منبع - دی‌بنزو - P - دیوکسین‌های پلی‌کلرینه (PCDD) گروه بزرگی از ترکیبات وابسته هستند که مهم‌ترین آنها، ۲، ۳، ۷، ۸-تتراکلرودی‌بنزو-P-دیوکسین (TCDD) است. این مواد به عنوان فرآورده‌های نامطلوب

ب) گلی‌فوسات‌ها^۱

گلی‌فوسات پرمصرف‌ترین علف‌کش در تمام دنیا است که هدف آن ۵ - انول پیروویل شیکیمات - ۳ - فسفات سنتاز (یک آنزیم کلیدی درگیر در بیوسنتز آمینواسید آروماتیک در گیاهان) است.

۱. اثرات - گلی‌فوسات باعث تحریک چشم و پوست می‌شود و می‌تواند در زمانی که به مقادیر زیاد خورده می‌شود، کشنده باشد.

۲. درمان - درمان اختصاصی وجود ندارد و حمایتی است.

ج) پاراکوات^۲

پاراکوات، یک علف‌کش بی‌پیریدیل، برای نابودسازی علف‌های هرز و محافظت از جاده‌ها به کار می‌رود.

۱. اثرات - این ترکیب تقریباً غیرسمی است، مگر بلعیده شود. پس از بلع، اولین اثر، تحریک دستگاه گوارش همراه با استفراغ خونی و دفع خون در مدفوع است. در عرض چند روز، نشانه‌های اختلال عملکرد ریوی ظاهر می‌شود که معمولاً پیشرونده است و به فیبروز شدید ریوی و اغلب مرگ می‌انجامد.

۲. درمان - هیچ آنتی‌دوتی در دسترس نیست؛ به علت

صنایع شیمیایی تولید می‌شوند. این مواد از نظر شیمیایی باثبات هستند و در محیط تجزیه نمی‌شوند.

۲. اثرات — در حیوانات آزمایشگاهی، TCDD اثرات متعددی دارد، از جمله یک سندرم تحلیل‌برنده، سمیت کبدی، اختلال عملکرد ایمنی، ناهنجاری‌های جنینی، و سرطان. در انسان، شایع‌ترین تظاهرات مسمومیت عبارتند از: درماتیت و کلراکنه که ضایعات شبه‌آکنه‌ای کیستی هستند که روی صورت و بالاتنه ایجاد می‌شوند. شواهد ایدمیولوژی نشان داده که دیوکسین‌ها ممکن است اثرات سرطان‌زا و تراژون در انسان داشته باشند.

ج) آزیستوز

۱. منبع — آزیست‌ها یک گروه رشته‌های معدنی قابل انعطاف و بلند طبیعی هستند که اکثراً حاوی سیلیکون هستند. آزیست در صنعت و خانه‌سازی به کار می‌رود. به علت متابولیسم شدن ضعیف و چربی‌دوست بودن آن، در محیط خیلی پایدار است و وارد چرخه غذایی می‌شود. بسیاری از کشورها استفاده از آزیست را به خاطر عوارض آن ممنوع کرده‌اند و با جدیت بر عدم استفاده از آن در محصولات ساختمانی نظارت می‌کنند.

۲. اثرات — استنشاق رشته‌های آزیست باعث ایجاد آزیستوزیز در ریه‌ها می‌شود که نوعی فیبروز ریه است، و با کوتاه‌شدن تنفس مشخص می‌شود. آزیستوز همچنین باعث ایجاد سرطان ریه و سرطان‌های دستگاه گوارش و مزوتلیوما می‌شود.

سوالات

۱. رنگ قهوه‌ای ملایمی که در هوای شهرهای بزرگ در یک روز گرم تابستان دیده می‌شود، عمدتاً ناشی از کدام ماده است؟

الف) منواکسید کربن

ب) هیدروکربن‌ها

ج) ازن

د) دی‌اکسید نیتروژن

ه) دی‌اکسید گوگرد

۲. شما سه تا چهار ساعت در ترافیک نیویورک معطل

شده‌اید و کم‌کم دچار سردرد، احساس گرفتگی در ناحیه گیجگاهی، و افزایش ضربان قلب می‌شوید. آنتی‌دوت مناسب با توجه به علت محتمل این اثرات، کدام ماده است؟

الف) شارکول فعال

ب) آتروپین

ج) فومپیزول

د) اکسیژن

ه) پرالیدوکسیم

۳. یک کارگر مزرعه به صورت اتفاقی با پاراتیون استنشاقی مواجه شده است و به اورژانس آورده شده. کدام یک در درمان این بیمار مفید است؟

الف) داروی ضد تشنج

ب) آتروپین و پرالیدوکسیم

ج) همودیالیز

د) اکسیژن پرفشار

ه) اقدامات برای کاهش ادم ریه

۴. ترکیب سمی برای سلول‌های مغز استخوان در مراحل اولیه تکامل که سرطان‌زا نیز هست کدام است؟

الف) بنزن

ب) منوکسید کربن

ج) گلی‌فوسات

د) DDT

ه) پیرتروم

۵. ترکیب یا گروهی از ترکیبات آسیب‌رساننده به پوست که استفاده از آنها به علت آلاینده‌ی محیطی و تجمع زیستی مهار شده است؟

الف) هیدروکربن‌های آروماتیک مثل بنزن

ب) دی‌کلرووس (یک حشره‌کش ارگانوفسفره - م)

ج) فنوکسی‌اسیداستیک‌ها از جمله ۲ و ۴ دی‌کلروفنوکسی استیک اسید

د) بی‌فنیل‌های پلی‌کربنه (PCBها)

ه) ۲ و ۳ و ۷ و ۸ تتراکلرودی‌بنزو - P - دیوکسین (TCDD)

۶. یک مرد که در یک شرکت خدماتی مشغول به کار است، سه‌واً مقدار کمی از یک محلول علف‌کش حاوی پاراکوات مصرف می‌کند. در عرض ۲ ساعت، بیمار به اورژانس

(م) تتراکلرواتیلن
(ن) تولوئن

۸. وجود این ماده احیا کننده با غلظت ۱-۲ppm در هوا، آسم را تشدید می‌کند. این ماده عمدتاً در اثر احتراق سوخت‌های فسیلی تولید می‌شود.
۹. این حلال یک هیدروکربن آلیفاتیک است که تماس حاد با آن موجب سرکوب عملکرد CNS می‌شود؛ تماس درازمدت به اختلال حافظه و نوروپاتی محیطی می‌انجامد.
۱۰. این ماده یک تهدید بالقوه برای محیط است و به عنوان یک محصول فرعی آلاینده، در کارخانه تولید علف‌کش، حاصل می‌گردد، این ماده سبب ضایعات آکنه‌ای می‌شود و ممکن است سرطان‌زا باشد.

پاسخ‌ها

۱. رنگ مه‌دود تا حدودی ناشی از ذرات معلق است. رنگ قهوه‌ای ملایم به دی‌اکسید نیتروژن مربوط می‌شود. دیگر آلاینده‌های هوا در این فهرست، بی‌رنگ هستند. پاسخ گزینه "د" است.
۲. این علائم ناشی از استنشاق منواکسید کربن است. اکسیژن آنتی‌دوت است. پاسخ "د" است. توجه کنید که آتروپین و پرایدوکسیم در مسمومیت با حشره‌کشها به همراه مهارکننده استیل‌کولین استراز به کار می‌روند و فومپیزول در مسمومیت با اتیلن گلیکول و متانول کاربرد دارد.
۳. مسمومیت با ارگانوفسفاتها با آتروپین که آنتاگونیست گیرنده موسکارینی است و پرایدوکسیم که کولین استراز را دوباره می‌سازد، درمان می‌شود. پاسخ گزینه "ب" است.
۴. بنزن یک هیدروکربن آروماتیک است که به عنوان حلال صنعتی به کار می‌رود. تماس مزمن با آن سبب افزایش خطر لوسمی می‌شود. پاسخ گزینه "الف" است.
۵. بنزین‌های پلی‌کربنه (PCBs)، داروهای سمی برای پوست هستند که در محیط وجود داشته و در بدن موجودات زنده تجمع می‌یابند. ساخت PCBs از سال ۱۹۷۹ در ایالات متحده ممنوع شد. با این حال، بسیاری از مبدل‌های الکتریکی هنوز دارای مقادیر اندکی از آن هستند. پاسخ گزینه "د" است.

منتقل می‌شود. کدام یک از علائم و نشانه‌های زیر در این مرد ممکن است دیده شود؟

(الف) اسهال، استفراغ، تعریق و ضعف شدید عضلات اسکلتی

(ب) سرگیجه، تهوع، برآشفتگی و تشدید رفلکس‌ها

(ج) تنگی نفس، اختلال عملکرد ریوی و افزایش درجه حرارت بدن

(د) تحریک دستگاه گوارش همراه با استفراغ خونی و دفع خون در مدفوع

(ه) افت فشارخون، تائیکاردی و اختلال تنفسی

۷. سلاح‌های شیمیایی که در دهه ۱۹۵۰ تولید شده، در یک انبار نظامی نگهداری می‌شود. چندین نفر که در این انبار کار می‌کنند، به علائمی نظیر تنگی نفس، کرامپ شکمی و اسهال دچار شده‌اند. هم‌چنین ترشحات فراوان بینی و نایی - برونشی در این افراد دیده می‌شود. چه نوع ماده سمی می‌تواند چنین علائمی را ایجاد کند؟

(الف) هیدروکربن‌های آلیفاتیک

(ب) سم بوتولینوم

(ج) نیتروژن موستارد

(د) ارگانوفسفاتها

(ه) روتنون‌ها

در رابطه با سوالات ۸ تا ۱۰: بهترین گزینه را انتخاب کنید. هر گزینه می‌تواند یک بار یا بیش از یک بار انتخاب شده، و یا اصلاً انتخاب نشود.

(الف) آلدیکارب

(ب) بنزن

(ج) منواکسید کربن

(د) دی‌اکسید کربن

(ه) DDT

(و) دیوکسین

(ز) مالاتیون

(ح) دی‌اکسید نیتروژن

(ط) پاراکوات

(ی) پیرتروم

(ک) روتنون

(ل) دی‌اکسید گوگرد

پاسخ حفظ مهارت: ایمنی داروهای جدید

(فصل ۸ را ببینید)

بر اساس قوانین FDA قبل از کاربرد هر داروی جدید در انسان، سمیت حاد در دو گونه جانوری باید ارزیابی شود. سمیت تحت حاد و مزمن در مورد داروهایی باید ارزیابی شود که قرار است از راه سیستمیک و برای مدت طولانی تجویز شوند. تست سمیت در حیوانات مشتمل است بر تعیین دوز مرکب، پایش عملکرد فیزیکی، کبدی، کلیوی و تنفسی، ارزیابی ظاهر و هیستوپاتولوژیک بافت‌ها، و تست‌های مربوط به تأثیر دارو بر دستگاه تناسلی و توان سرطانی احتمالی.

۶. پاراکوات دستگاه گوارش را به شدت تحریک می‌کند. اگر این علف‌کش خورده شود، تحریک شدید دستگاه گوارش همراه با استفراغ خونی و دفع خون از مدفوع رخ می‌دهد. علائم نارسایی ریوی تا چند روز ظاهر نمی‌گردد؛ این علائم معمولاً پیش‌رونده است و به فیروز شدید ریه و اغلب مرگ می‌انجامد. پاسخ گزینه "د" است.

۷. مهارکننده‌های بسیار قوی استیل‌کولین‌استراز (مانند

سارین، تابون)، ارگانوفسفاتهایی هستند که برای جنگ‌های شیمیایی ساخته شده‌اند. ذخیره‌سازی آنها، یک خطر بالقوه سم‌شناختی محسوب می‌گردد. علائم و نشانه‌هایی که در این سؤال ذکر شده، ناشی از مازاد استیل‌کولین است (DUMBELSS فصل ۷). پاسخ گزینه "د" است.

۸. دی‌اکسید گوگرد یک ماده احیا کننده است که در تماس با سطح مرطوب، اسید سولفوریک تولید می‌کند. این ماده، عامل ایجاد اثرات محرک در غشاهای مخاطی چشم، حفره دهان و دستگاه تنفس است. دی‌اکسید نیتروژن اثرات مشابهی دارد، ولی یک ماده اکسیدان است که در آتش‌سوزی‌ها و علف تازه مزارع تولید می‌شود. پاسخ گزینه "ل" است.

۹. سه حلال هیدروکربنه در این فهرست دیده می‌شود: بنزن، تتراکلرواتیلن و تولوئن. هر یک از این مواد اثراتی را در CNS ایجاد می‌کنند، از جمله سردرد، خستگی و از بین رفتن اشتها. بنزن و تولوئن هیدروکربنهای آروماتیک هستند. پاسخ گزینه "م" است.

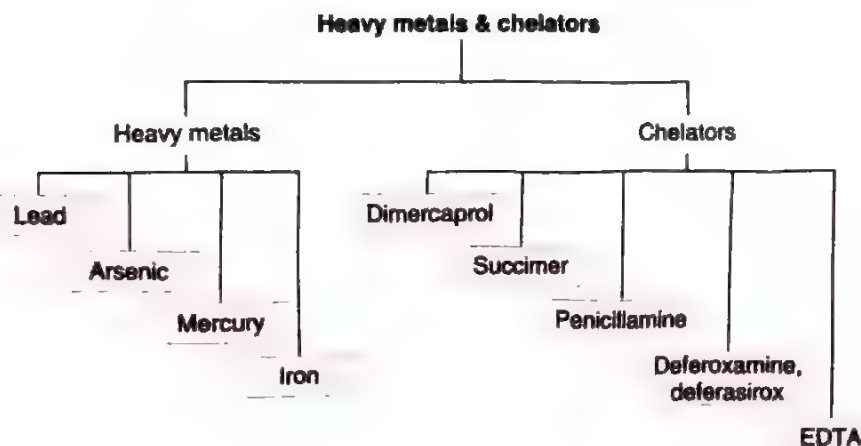
۱۰. دیوکسین یک آلاینده است که در صنعت تولید علف‌کش (از جمله ۴-D، ۲ یا ۵-T، ۴، ۲) تولید می‌شود. پاسخ گزینه "و" است.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- آلاینده‌های اصلی هوا و اثرات بالینی آنها را بیان کنید.
- علایم و نشانه‌های مسمومیت با منوکسید کربن را برشمارید.
- علایم مسمومیت با حلال‌های شایع را بشناسید.
- علایم و نشانه‌ها و درمان مسمومیت با حشره‌کش‌های مهارکننده کولین‌استراز را بشناسید.
- علایم مسمومیت با هیدروکربن‌های کلرینه و حشره‌کش‌های گیاهی را بشناسید.
- دو علف‌کش مهم و عوارض عمده آنها را توضیح دهید.
- اهمیت سم‌شناختی آلودگی محیطی در اثر دیوکسین‌ها و بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBها) را توضیح دهید.

فلزات سنگینی که در این فصل بحث می‌شوند، نظیر سرب، آرسنیک، جیوه و آهن به صورت شایعی سبب مسمومیت در انسانها می‌گردند. الگوی سمیت فلزات متفاوت است، اما اکثر اثرات آنها ناشی از واکنش با گروه‌های سولفیدریل آنزیم‌ها و پروتئین‌های تنظیم کننده می‌باشد. مواد شلات‌کننده، ترکیبات آلی با دو یا چند گروه الکترون‌گاتیو هستند که پیوندهای پایدار کووالانسی - کئوردینانسی با اتم‌های فلزی کاتیونی تشکیل می‌دهند. این کمپلکس‌های پایدار در اغلب موارد به آسانی دفع می‌شوند و در نتیجه، سمیت فلز را کاهش می‌دهند. مواد شلات‌کننده که بعنوان آنتاگونیست شیمیایی عمل می‌کنند، بصورت آنتی‌دوت در درمان مسمومیت با فلزات سنگین بکار می‌روند.



سرب در بنزین و سایر محصولات صنعتی در ایالات متحده ممنوع شد، مسمومیت حاد سرب دیگر شایع نیست. اما ندرتاً ممکن است در کارگران صنایع (معمولاً از طریق استنشاق غبار) و در اطفال در اثر بلع مقادیر زیادی از تراشه‌ها یا پوسته‌هایی از سطوح پوشیده با رنگ حاوی سرب رخ دهد. نشانه‌های اولیه این سندرم شامل کولیک حاد شکمی و تغییرات CNS به ویژه در اطفال، به شکل آنسفالوپاتی حاد باشد. احتمال مرگ و میر در اثر آنسفالوپاتی سرب زیاد است و تجویز فوری شلات‌کننده لازم می‌باشد.

سم‌شناسی فلزات سنگین

الف) سرب

سرب هیچ کاربرد مفیدی در بدن ندارد و می‌تواند به بافت‌های خون‌ساز، کبد، دستگاه عصبی، کلیه‌ها، دستگاه گوارش و دستگاه تناسلی صدمه بزند (جدول ۱-۵۷). سرب یک خطر محیطی مهم است، زیرا در هوا و آب تمام مناطق جهان وجود دارد.

۱. مسمومیت حاد سرب - از ۲۰ سال قبل که مصرف

واژه‌های کلیدی

ماده شلات‌کننده (ذره گیر)	یک مولکول با دو یا چند گروه الکترونگاتیو که می‌توانند با اتم‌های فلزی کاتیونی چندظرفیتی، کمپلکس‌های پایدار تشکیل دهند.
ارتیسم (erethism)	سندرم ناشی از مسمومیت با جیوه که با بی‌خوابی، از دست دادن حافظه، تحریک پذیری و دلیریوم همراه است.
مسمومیت با سرب (Plumbism)	مجموعه‌ای از سندرم‌های توکسیک در اثر مسمومیت مزمن با سرب که تابعی از غلظت خونی یا بافتی و سن بیمار است.

ب) آرسنیک

این عنصر به طور گسترده در صنعت به کار می‌رود و همچنین در برخی خاکها موجود است و در حین سوختن ذغال سنگ آزاد می‌شود.

۱. مسمومیت حاد آرسنیک — مسمومیت حاد آرسنیک موجب ناراحتی شدید گوارشی، استفراغ، مدفوع "لعاب برنجی" و آسیب مویرگ‌ها همراه با دهیدراتاسیون و شوک می‌شود. یک بوی شیرین سیر مانند ممکن است در نفس و مدفوع بیمار استشمام شود. درمان مشتمل است بر اقدامات حمایتی برای جایگزین کردن آب و الکترولیت‌ها، و تجویز دیمرکاپرول.

۲. مسمومیت مزمن آرسنیک — مسمومیت مزمن آرسنیک با تغییرات جلدی، ریزش مو، سرکوب مغز استخوان، کم‌خونی، تهوع، و اختلالات گوارشی مزمن مشخص می‌گردد. تجویز دیمرکاپرول ممکن است مؤثر باشد. آرسنیک یک ماده سرطان‌زا برای انسان است.

۳. گاز آرسین — گاز آرسین، یک خطر شغلی (AsH_3) در فرآیند تولید و پردازش برخی فلزات تشکیل می‌گردد و در صنعت نیمه‌هادی به کار می‌رود؛ آرسین نوع خاصی از مسمومیت را ایجاد می‌کند که مشخصه آن، همولیز وسیع است. خروج مقادیر زیادی رنگدانه از گویچه‌های سرخ تخریب شده، ممکن است به نارسایی کلیوی بیانجامد. درمان حمایتی است. داروی شلات‌توری که در حال حاضر در دسترس هستند ارزش بالینی در مسمومیت با آرسین نداشته‌اند.

۲. مسمومیت مزمن سرب — مسمومیت مزمن سرب غیرآلی (پلمبیسیم^۱)، بسیار شایع‌تر از مسمومیت حاد است. نشانه‌های آن عبارتند از: نوروپاتی محیطی (افتادگی مچ دست مشخصه آن است)، بی‌اشتهایی، کم‌خونی، لرزش، کاهش وزن و علائم گوارشی. درمان مشتمل است بر قطع تماس بیمار با منبع سرب و تجویز شلات‌کننده در بیماران سرپایی با سوکسیمر^۲ خوراکی و در موارد شدیدتر با داروهای وریدی (EDTA به همراه یا بدون دیمرکاپرول). مسمومیت مزمن سرب در اطفال به شکل کندی رشد، اختلالات عصبی - شناختی، و تأخیر نمو تظاهر می‌کند. عموماً سوکسیمر در این اطفال استفاده می‌شود. به طور مشابه، مطالعات نشان داده‌اند که سرب ممکن است یک کاهش وابسته به سن در عملکرد شناختی را در افراد بالغتر ایجاد نماید. در کارگرانی که با سرب تماس دارند، پیشگیری یا استفاده از شلات‌کننده خوراکی ممنوع است، زیرا برخی مطالعات نشان داده که مصرف این داروها می‌تواند جذب سرب را افزایش دهد. در مقابل، مصرف غذاهای غنی از کلسیم توصیه می‌شود، زیرا جذب سرب را کاهش می‌دهد.

۳. مسمومیت سرب آلی — این اختلال که امروزه نادر است، معمولاً در اثر تترااتیل سرب یا تتراامتیل سرب روی می‌دهد که در افزودنی‌های بنزین وجود دارد (این مواد دیگر استفاده نمی‌شود). این نوع سرب به آسانی از راه پوست و ریه‌ها جذب می‌شود. نشانه‌های اولیه مسمومیت، شامل توهم، سردرد، تحریک‌پذیری، تشنج و کما می‌شود. درمان شامل آلودگی‌زدایی و کنترل تشنج است.

جدول ۱-۵۷. ویژگی‌های مهم آرسنیک، آهن، سرب و جیوه از دیدگاه سم‌شناسی.

Metal	Form Entering Body	Route of Absorption	Target Organs for Toxicity	Treatment ^a
Lead	Inorganic lead oxides and salts	Gastrointestinal, respiratory, skin (minor)	Hematopoietic system, CNS, kidneys	Dimercaprol, EDTA, succimer, unithiol
	Tetraethyl lead	Skin (major), gastrointestinal	CNS	Seizure control
Arsenic	Inorganic arsenic salts	All mucous surfaces	Capillaries, gastrointestinal tract, hematopoietic system	Dimercaprol, unithiol, succimer, penicillamine
	Arsine gas	Inhalation	Erythrocytes	Supportive
Mercury	Elemental	Inhalation	CNS, kidneys	Succimer, unithiol
	Inorganic salts	Gastrointestinal	Kidneys, gastrointestinal tract	Succimer, unithiol, penicillamine, dimercaprol
	Organic mercurials	Gastrointestinal	CNS	Supportive
Iron	Ferrous sulfate	Gastrointestinal	Gastrointestinal, CNS, blood	Deferoxamine, deferasirox

a در همه موارد، دور کردن فرد مبتلا از منبع آلودگی اولین اقدام می‌باشد.

پ) جیوه

منبع اصلی جیوه غیرآلی به عنوان یک خطر توکسیک از خلال مصرف مواد حاوی جیوه در آزمایشگاه‌های دندانپزشکی و صنایع چوب، حشره‌کش و باتری است. ترکیبات جیوه آلی در کشاورزی به عنوان پوشش غلات (به منظور جلوگیری از آلودگی قارچی و باکتریایی غلات و بهبود انتشار غلات و عدم چسبندگی) و قارچ‌کش به کار می‌روند.

بخار جیوه، طیف گسترده‌ای از علائم را ایجاد می‌کند، از جمله مشکلات لثه و دندان، اختلالات گوارشی، و تغییرات عصبی و رفتاری (ارتیسم^۱). سوکسیمر و یونیتیول^۲ در درمان مسمومیت مزمن جیوه به کار رفته، اما کارایی آنها ثابت نشده است. دیمرکاپرول ممکن است جیوه را به سمت CNS باز توزیع کند و لذا در مسمومیت مزمن جیوه نباید تجویز شود.

۱. مسمومیت حاد جیوه — این اختلال معمولاً در اثر استنشاق جیوه غیرآلی رخ می‌دهد. تظاهرات آن عبارتند از: درد قفسه‌سینه، تنگی نفس، تهوع، استفراغ، آسیب کلیه، گاستروآنتریت و آسیب CNS. علاوه بر مراقبت‌های حمایتی ویژه، استفاده فوری از سوکسیمر خوراکی یا دیمرکاپرول عضلانی به عنوان شلات‌کننده ضروری هستند. بلع کلرید جیوه، یک گاستروآنتریت خونریزی‌دهنده شدید و تهدیدکننده حیات ایجاد می‌کند که از چند ساعت تا چند روز بعد با نارسایی کلیه الیگوریک و نکرورز توبولی حاد دنبال می‌شود.

۳. مسمومیت جیوه آلی — این نوع مسمومیت نخستین بار به شکل یک اپیدمی بیماری عصبی و رفتاری در دهه ۱۹۵۰ در روستای Minamata در ژاپن مشاهده شد. بررسی‌ها مشخص شد که علت این اپیدمی، مصرف ماهی‌های حاوی متیل جیوه بود؛ منشأ متیل جیوه، ورود فاضلاب یک کارخانه تولید پلاستیک به آب دریا و تأثیر باکتری‌ها بر آن بود. اپیدمی‌های مشابه در اثر مصرف غلات آلوده به قارچ‌کش‌های حاوی جیوه آلی گزارش شده است. هرچند برخی شلات‌کننده‌ها برای درمان این بیماران به کار رفته است، اما مزیت آن کاملاً مطمئن نمی‌باشد.

۲. مسمومیت مزمن جیوه — این اختلال ممکن است در اثر جیوه آلی یا غیرآلی رخ دهد. مسمومیت ناشی از استنشاق

ت) آهن

مسمومیت حاد ناشی از مصرف قرص‌های سولفات آهن در اطفال کم‌سن و سال شایع است اگرچه میزان بروز این مسمومیت، پس از آنکه شرکت‌های سازنده ملزم شدند قرص‌ها را در جعبه‌های با دوز مشخص عرضه کنند، بصورت قابل توجهی کاهش یافته است. علائم اولیه مسمومیت آهن عبارتند از: استفراغ، خونریزی گوارشی، خواب‌آلودگی و سیانوز خاکستری. در پی علائم فوق ممکن است نکروز شدید دستگاه گوارش، پنومونی، زردی، تشنج و کما روی دهد. دفروکسامین داروی شلات کننده انتخابی است. مصرف بیش از حد آهن در درازمدت، می‌تواند منجر به هموسیدروز یا هموکروماتوز شود (فصل ۳۳).

آرسنیک و جیوه، و به همراه EDTA، در مسمومیت سرب به کار می‌رود. این دارو، یک مایع روغنی است که باید از راه تزریقی تجویز شود.

۲. عوارض — احتمال بروز عوارض در پی تجویز دیمرکاپرول زیاد است، زیرا این ماده بسیار چربی‌دوست است و به آسانی به سلول‌ها وارد می‌شود. عوارض جانبی آن عبارتند از: افزایش موقت فشارخون، تاکیکاردی، سردرد، تهوع، استفراغ، گزگز و تب (بویژه در اطفال). درد و هماتوم در محل تزریق ممکن است روی دهد. تجویز درازمدت با ترومبوسیتوپنی و افزایش زمان پروترومبین (PT) همراه است.

ب) سوکسیمر

سوکسیمر (اسید ۲، ۳-دیمرکاپتوسوکسینیک؛ DMSA) یک شلات‌کننده دوظرفیتی مشابه دیمرکاپرول، محلول در آب است.

۱. کاربردهای بالینی — سوکسیمر برای درمان خوراکی مسمومیت سرب در اطفال و بزرگسالان تجویز می‌شود و به اندازه EDTA تزریقی در کاهش سطح خونی سرب مؤثر است. سوکسیمر در مسمومیت آرسنیک و جیوه نیز مؤثر است، به شرطی که در عرض چند ساعت از مسمومیت تجویز شود.

۲. عوارض — هرچند سوکسیمر کم‌عارضه‌تر از دیمرکاپرول به نظر می‌رسد، ناراحتی گوارشی، عوارض CNS، بثورات جلدی و افزایش آنزیم‌های کبدی ممکن است روی دهد.

پ) یونیتیول

یونیتیول (یک مشتق محلول در آب دیمرکاپرول) از راه خوراکی یا داخل وریدی تجویز می‌شود.

۱. کاربردهای بالینی — یونیتیول داخل وریدی در درمان اولیه مسمومیت حاد و شدید با آرسنیک یا جیوه غیرآلی به

حفظ مهارت: کمبود آهن

(فصل ۲۳ را ببینید)

آهن یک عنصر ضروری برای سافت هم است. هم مسؤول بخش اعظم انتقال اکسیژن در خون است.

۱. مقوای آهن بدن چگونه تنظیم می‌شود؟
 ۲. چگونه می‌توان کمبود آهن را تشخیص داد و درمان کرد؟
- به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

شلات‌کننده‌ها

مهم‌ترین شلات‌کننده‌ها عبارتند از: دیمرکاپرول (BAL^1)، یونی‌تیول، سوکسیمر، پنی‌سیلامین، ادتات (EDTA)، دفراسیروکس^۲ و دفروکسامین. کاربرد بالینی آنها براساس میل ترکیبی هر یک با فلزات مختلف است. برخی از این کاربردها در جدول ۱-۵۷ ذکر شده است.

الف) دیمرکاپرول

دیمرکاپرول (BAL ; ۲، ۳-دیمرکاپتوپروپانول) یک شلات‌کننده دوظرفیتی است، یعنی دو پیوند با یون فلزی تشکیل می‌دهد و با پیشگیری از اتصال فلز به پروتئین‌های بافتی، اجازه‌ی دفع سریع آن را می‌دهد.

۱. کاربردهای بالینی — دیمرکاپرول در مسمومیت حاد

1- British antilewisite

2- Deferasirox

درمان با EDTA به ۵ روز یا کمتر کاهش داد. اختلالات الکتروکاردیوگرافی ممکن است در دوزهای بالا روی دهد.

ج) دفروکسامین و دفراسیروکس

دفروکسامین یک فرآورده باکتریایی چندظرفیتی است که تمایل بسیار زیاد و انتخابی برای آهن و تمایل بسیار کمتر برای آلومینیوم دارد. خوشبختانه این دارو با آهن هم در هموگلوبین و سیتوکرومها رقابت نمی‌کند. دفراسیروکس یک شلاتور جدید سه‌ظرفیتی با تمایل بالا برای آهن است.

۱. کاربردهای بالینی — دفروکسامین از راه تزریقی در درمان مسمومیت حاد آهن و درمان اضافه‌بار آهن به دنبال انتقال خون در بیماران مبتلا به تالاسمی یا سندرم میلودیسپلاستیک (فصل ۳۳) به کار می‌رود. دفراسیروکس داروی خوراکی پذیرفته شده برای اضافه‌بار آهن است.

۲. سمیت — بشورات جلدی (گرگرفتگی، اریتم، کهیر) ممکن است ایجاد شود. در استفاده درازمدت، سمیت عصبی (مانند دژنراسانس شبکیه)، اختلال عملکرد کبد و کلیه، و اختلالات انعقادی شدید گزارش شده است. تجویز داخل وریدی سریع دفروکسامین ممکن است به آزادسازی هیستامین و شوک ناشی از افت فشارخون بیانجامد.

ج) Prussian Blue

پروسین بلو یک ترکیب کریستاله هیدراته است که در آن اتم‌های آهن ۲ و ۳ ظرفیتی با گروه‌های سیانید در یک ساختار مشبک مکعبی ترکیب می‌شود. پروسین بلو برای درمان آلودگی با سزیوم رادیواکتیو (^{137}Cs) و مسمومیت با نمک‌های تالیوم پذیرفته شده است.

سؤالات

۱. یک کودک کم‌سن و سال به دلیل ناراحتی شدید گوارشی و کولیک شکمی به اورژانس آورده شده است. اگر این بیمار به دلیل مسمومیت حاد سرب به علائم و نشانه‌های آنفالوپاتی دچار شده باشد، تجویز فوری کدام دارو لازم است؟

الف) استیل‌سیستئین

کار می‌رود. یونیتیول خوراکی به عنوان جایگزین سوکسیمر در درمان مسمومیت با سرب تجویز می‌شود.

۲. عوارض — در موارد اندکی، یونیتیول عوارض پوستی خفیف ایجاد می‌کند. اتساع عروق و افت فشار خون ممکن است در پی انفوزیون سریع داخل وریدی روی دهد.

ت) پنی‌سیلامین

پنی‌سیلامین یک مشتق پنی‌سیلین و یک شلات کننده دوظرفیتی است.

۱. کاربردهای بالینی — کاربردهای اصلی پنی‌سیلامین در درمان مسمومیت مس و در بیماری ویلسون است. گاه از آن به عنوان داروی کمکی در مسمومیت طلا، آرسنیک و سرب و در آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. پنی‌سیلامین محلول در آب است، از دستگاه گوارش به خوبی جذب، و بدون تغییر دفع می‌شود.

۲. عوارض — عوارض جانبی شایع هستند و ممکن است شدید باشند. این عوارض عبارتند از: سمیت کلیوی همراه با پروتئینوری، پان‌سیتوپنی و اختلالات خودایمن (نظیر لوپوس اریتماتو و کم‌خونی همولیتیک).

ث) اتیلن دی‌آمین تتراستیک اسید

اداتا EDTA یک شلات کننده چندظرفیتی بسیار مؤثر برای بسیاری از کاتیون‌های دوظرفیتی، شامل کلسیم و سه ظرفیتی است.

۱. کاربردهای بالینی — کاربرد اصلی EDTA در درمان مسمومیت سرب است. از آن جایی‌که این ماده به شدت قطبی است، از راه تزریقی به کار می‌رود. برای پیشگیری از هیپوکلسمی خطرناک، EDTA معمولاً به شکل نمک کلسیم دی‌سدیم تجویز می‌شود.

۲. سمیت — مهم‌ترین عارضه جانبی EDTA، سمیت کلیوی آن است که می‌تواند به شکل نکروز توبولی کلیه باشد. این خطر را می‌توان با تجویز مایعات کافی و محدود کردن

(ب) دفروکسامین

(ج) EDTA

(د) پنی سیلامین

(ه) سوکسیمر

۲. یک زن جوان که در یک لابراتوار دندانپزشکی استخدام شده، به دلیل کونژونکتیویت، تحریک جلدی و ریزش مو مراجعه کرده است. در معاینه، سوراخ شدگی سپتوم بینی و مجموعه‌ای از "پوست رنگ پریده و گلگون" دیده می‌شود. علت این علائم و نشانه‌ها چیست؟

(الف) مسمومیت حاد جیوه

(ب) مسمومیت مزمن آرسنیک غیرآلی

(ج) مسمومیت مزمن جیوه

(د) مصرف بیش از حد قرص‌های آهن

(ه) مسمومیت سرب

۳. بیماری به دلیل سردرد مزمن، خستگی، بی‌اشتهایی و یبوست مراجعه کرده است. در معاینه، ضعف خفیف عضلات اکستانسور اندام فوقانی ملاحظه می‌شود. یافته‌های زیر مربوط به این بیمار است. مسمومیت مزمن ناشی از کدام ماده زیر مطرح می‌شود؟

(الف) آرسنیک

(ب) هگزان

(ج) سرب غیرآلی

(د) آهن

(ه) کلرید جیوه

(ج) EDTA

(د) پنی سیلامین

(ه) سوکسیمر

۵. یک مرد ۲۴ ساله در انبار یک کارخانه تولید نیمه‌هادی استخدام شده است. در پی یک حادثه در این کارخانه، این فرد با تهوع و استفراغ، سردرد، افت فشارخون و لرز مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشگاهی، هموگلوبینوری و سطح هموگلوبین آزاد پلاسما بیش از ۱/۴ g/dL مشاهده می‌شود. مسمومیت با کدام ماده رخ داده است؟

(الف) آرسین

(ب) آرسنیک غیرآلی

(ج) بخار جیوه

(د) متیل جیوه

(ه) تترااتیل سرب

۶. یک پسر ۲ ساله ۱ ساعت بعد از بلع چندین قرص که از روی یخچال برداشته، به اورژانس منتقل شده است. ناراحتی شدید گوارشی، استفراغ (همراه با هماتمز) و درد اپی‌گاستر مشاهده می‌شود. هم‌چنین اسیدوز متابولیک و لکوسیتوز وجود دارد. مسمومیت با چه قرصی می‌تواند چنین علائمی را ایجاد کند؟

(الف) استامینوفن

(ب) آسپرین

(ج) دیفن‌هیدرامین

(د) آهن

(ه) ویتامین C

در رابطه با سوالات ۷ تا ۱۰: بهترین گزینه را انتخاب کنید. هر گزینه می‌تواند یک بار یا بیش از یک بار انتخاب شده، و یا اصلاً انتخاب نشود

(الف) آرسین

(ب) دفروکسامین

(ج) دیمرکاپرول

(د) ادتات کلسیم دی‌سدیم

(ه) جیوه غیرآلی

(و) آهن

(ز) متیل جیوه

(ح) بخار جیوه

Test	Result in Patient	Normal
Hemoglobin	<13 g/dL	>14 g/dL
Urinary coproporphyrin	>80 mcg/100 mg creatinine	<10 mcg/100 mg creatinine
Urinary aminolevulinic acid	>2 mg/100 mg creatinine	<0.5 mg/100 mg creatinine

۴. یک مهندس جوان که در روند تصفیه‌ی طلا و کبالت کار می‌کند با اختلال گوارشی شدید، مدفوع لعاب‌برنجی و تنفس سیر شیرین مراجعه کرده است. تشخیص مسمومیت حاد با آرسنیک غیرارگانیک است. کدام داروی زیر باید در درمان این بیمار وجود داشته باشد؟

(الف) دفروکسامین

(ب) دیمرکاپرول

ط) پنی سیلامین

ی) سوکسیمر

ک) تترااتیل سرب

ل) آرسنیک سه ظرفیتی

مسمومیت سرب بیش از بقیه است. سطح ادراری سرب قبل و بعد از تجویز EDTA ممکن است تشخیص را تأیید کند. پاسخ گزینه "ج" است.

۴. درمان انتخابی در مسمومیت حاد آرسنیک، دیمرکاپرول داخل عضلانی است. هرچند عوارض سوکسیمر کمتر از دیمرکاپرول است، فقط به شکل خوراکی موجود می باشد و جذب آن در اثر گاستروآنتریت شدید ناشی از مسمومیت حاد آرسنیک ممکن است مختل شود. پاسخ گزینه "ب" است.

۵. تشخیص مسمومیت گاز آرسین - صرفاً براساس علائم و نشانه ها - امکان پذیر نیست. با این حال، کلید تشخیص این مسمومیت، توجه به شغل بیمار است. گزارش آزمایشگاه نشانگر همولیز شدید است. آرسین با اتصال به هموگلوبین و کاهش سطح گلوکاتایون اریتروسیت، شکنندگی غشا را افزایش می دهد و همولیز ایجاد می کند. پاسخ گزینه "الف" است.

۶. در این سؤال به این نکته تأکید شده است که مسمومیت اطفال کم سن و سال در اثر مصرف قرص آهن شایع است. این علائم و نشانه ها معمولاً در عرض ۶ ساعت نخست مسمومیت مشاهده می گردد. در یک کودک به وزن ۱۰ kg، بلع ۶۰۰ mg می تواند مسمومیت شدید و گاه مهلک را ایجاد کند. پاسخ گزینه "د" است.

۷. متیل جیوه به عنوان یک قارچ کش در کشاورزی برای جلوگیری از رشد قارچ ها به کار می رود. پاسخ گزینه "ز" است.

۸. بیماری های خودایمن مانند کم خونی همولیتیک و لوپوس اریتماتو در جریان درمان بیماری ویلسون با پنی سیلامین گزارش شده است. پاسخ گزینه "ط" است.

۹. انفوزیون وریدی سریع دفروکسامین می تواند شوک ایجاد کند. پاسخ گزینه "ب" است.

۱۰. مشکلات دهان و دستگاه گوارش در مسمومیت مزمن جیوه شایع است و لرزش انگشتان و بازوها در اغلب موارد دیده می شود. پاسخ گزینه "ه" است.

۷. این ماده در آب دریا ممکن است در اثر عملکرد باکتری ها و جلبک ها تشکیل شود. به علاوه، این ماده در صنعت به عنوان یک قارچ کش ساخته می شود.

۸. این دارو می تواند لوپوس اریتماتو و کم خونی همولیتیک ایجاد کند و در درمان بیماری ویلسون به کار می رود.

۹. دوز بالای این دارو ممکن است به آزادسازی هیستامین و اتساع شدید عروق بیانجامد.

۱۰. التهاب و تغییر رنگ لثه و شل شدن دندان ها از علائم شایع مسمومیت مزمن با این ماده است.

پاسخ ها

۱. آنسفالوپاتی ناشی از مسمومیت شدید سرب، یک اورژانس پزشکی است. از میان داروهای این فهرست، EDTA داخل وریدی مؤثرترین شلات کننده است. سوکسیمر خوراکی در اطفال مبتلا به مسمومیت خفیف تا متوسط سرب تجویز می شود و می توان از آن چهار تا پنج روز بعد از آغاز درمان وریدی با EDTA یا دیمرکاپرول در مسمومیت شدید بهره گرفت. پاسخ گزینه "ج" است.

۲. مجموعه "پوست رنگ پریده و گلگون" که ناشی از اتساع عروق و کم خونی می باشد، یکی از مشخصات مسمومیت مزمن آرسنیک غیرآلی است، در حالی که افراد مبتلا به مسمومیت سرب در اغلب موارد، پوست خاکستری دارند. سایر علائم و نشانه ها عبارتند از: ناراحتی گوارشی، تشدید رنگدانه جلدی و خطوط سفید بر روی ناخن ها، امیدواریم شغل این بیمار، شما را در پاسخ به این پرسش همراه نکرده باشد. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. در میان مواد این فهرست، احتمال کاهش ساخت هم در

پاسخ حفظ مهارت: کمبود آهن

(فصل ۳۲ را ببینید)

۱. تنظیم آهن بدن از طریق کنترل دقیق جذب روده‌ای آن انجام می‌شود. آهن در سلول‌های مخاطی جذب و در سلول‌های مخاطی در حالت متصل به فریتین ذخیره یا پس از اتصال به ترانسفرین در سراسر بدن توزیع می‌شود. اکثر آهن بدن در هموکلوبین قرار دارد. مقدار اندکی از آهن بدن، از طریق عرق، بزاق و Exfoliation پوست^۱ و مخاط دفع می‌شود.

۲. کمبود آهن بدن را می‌توان از طریق تغییرات کوبیه سرخ (از جمله کاهش قطر سلول و محتوای هموکلوبین) و اندازه‌گیری سطح آهن سرم و مغز استخوان تشخیص داد. کم‌فونی فقر آهن را می‌توان با تزویز آهن فرو فوراکی یا در موارد شدید، با تزویز آهن تزریقی درمان کرد. این فرآورده تزریقی، یک مایع کولوئید حاوی یک مرکز از جنس اکسی‌هیدروکسید آهن است که با لایه‌ای از یک کربوهیدرات پوشیده شده است.

نکات کلیدی

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مکانیسم عمومی شلات کردن فلزات را شرح دهید.
- شلات کننده‌های مهم، موارد کاربرد و عوارض جانبی آنها را بیان کنید.
- مشخصات بالینی و نحوه درمان مسمومیت حاد و مزمن سرب را توضیح دهید.
- مشخصات بالینی و نحوه درمان مسمومیت آرسنیک را توضیح دهید.
- مشخصات بالینی و نحوه درمان مسمومیت جیوه آلی و غیرآلی را توضیح دهید.
- مشخصات بالینی و نحوه درمان مسمومیت آهن را توضیح دهید.

جدول خلاصه دارویی: مواد شلات کننده فلزات سنگین

داروها	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فلزات که تسکین	عوارض و مداخلات دارویی
EDTA (اتیلن دی آمین تترا استیک اسید، ادتات)	شلات کردن فلزات دو و سه ظرفیتی	مسمومیت با سرب، روی، منگنز، و برخی رادیونوکلیدهای سنگین	تزریقی	بصورت نمک دی سدیم کلسیم تجویز می شود تا از تخلیه ذخایر کلسیم بدن جلوگیری شود؛ سمیت کلیوی؛ تغییرات ECG
دیفروکسامین	شلات کردن آهن اضافی	مسمومیت حاد با آهن؛ هموکروماتوز ارثی یا اکتسابی	روش تجویز ارجح؛ تزریق داخل عضلانی یا زیر جلدی	تزریق سریع داخل وریدی می تواند موجب افت فشار خون شود؛ مصرف طولانی مدت آن با سمیت عصبی و افزایش برخی عفونت ها همراه بوده است.
دیفراسیدوکس: شلات کننده خوراکی آهن برای درمان هموکروماتوز				
دیمرکاپرول	شلات کننده دو ظرفیتی که با دو یون فلزی اتصال برقرار می کند	مسمومیت با آرسنیک و جیوه غیر آلی؛ همراه با EDTA برای مسمومیت با سرب بکار می رود	تزریقی	افزایش گذرای فشار خون، تاکی کاردی، سردرد، تهوع، استفراغ، تب، گزگز اندام ها؛ ترومبوسیتوپنی و افزایش زمان PT در مصرف طولانی مدت
سوکسیمر: شلات کننده محلول در آب که همراه با دیمرکاپرول برای درمان مسمومیت با سرب بکار می رود.				
یونیتیول: شلات کننده محلول در آب که همراه با دیمرکاپرول بصورت داخل وریدی برای آغاز درمان مسمومیت شدید با جیوه یا آرسنیک و برای درمان خوراکی مسمومیت با سرب بکار می رود.				
ینی سیلامین	شلات کننده دو ظرفیتی	مسمومیت با مس و درمان بیماری ویلسون	خوراکی	سمیت کلیوی، پان سیٹوپنی، اختلالات خود ایمنی شامل لوپوس اریتماتوز و کم خونی همولیتیک

نحوه برخورد با بیمار مسموم

بیکربنات سدیم ادرار را قلیایی می‌کند. کلیرانس داروها در غلظت‌های سمی ممکن است با غلظت‌های درمانی متفاوت باشد. به عنوان نمونه، در مسمومیت فنی‌توئین یا سالیسیلات‌ها، غلظت سرمی ممکن است از توان کبد برای متابولیسم دارو فراتر رود و حذف دارو از کینتیک مرتبه اول (نیمه‌عمر ثابت) به کینتیک مرتبه صفر (نیمه‌عمر متغیر) برسد.

ب) توکسیکودینامیک

منظور از این واژه، اثرات نامطلوب سم در بدن است. اطلاع از توکسیکودینامیک، به تشخیص و درمان مسمومیت کمک می‌کند. به عنوان نمونه، افزایش فشارخون و تائیکاردی در مسمومیت با آمفتامین‌ها، کوکائین و داروهای آنتی‌موسکارینی دیده می‌شود. افت فشارخون و برادیکاردی در مسمومیت با مهارکننده‌های کانال کلسیم، مسدودکننده‌های بتا و داروهای آرامبخش - خواب‌آور روی می‌دهد. افت فشارخون همراه با تائیکاردی در مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، فنوتیازین‌ها و تتوفیلین رخ می‌دهد. هیپرترمی در مسمومیت با داروهای واجد اثرات آنتی‌موسکارینی، سالیسیلات‌ها یا مقلدهای سمپاتیک دیده می‌شود. هیپوترمی در مسمومیت با اتانول و سایر سرکوب‌کننده‌های CNS روی می‌دهد. افزایش تعداد تنفس در اغلب موارد مسمومیت با منواکسید کربن، سالیسیلات‌ها و سایر داروهای مسبب اسیدوز متابولیک یا خفگی سلولی دیده می‌شود. مصرف دوز بیش از حد داروهای تضعیف‌کننده قلب، عمدتاً اعضای را درگیر می‌کند که به شدت به جریان خون وابسته هستند (از جمله مغز، کبد و کلیه‌ها).

مسمومیت ممکن است در اثر داروهایی که معمولاً برای اهداف درمانی استفاده می‌شوند یا ترکیبات شیمیایی که در کشاورزی و صنعت به کار می‌روند و کاربرد بالینی ندارند، روی دهد. اکثر ترکیبات شیمیایی می‌توانند اثرات سمی را در دوزهای بالا ایجاد کنند؛ حتی در مورد داروها، تفاوت بین یک تأثیر درمانی و یک تأثیر سمی، صرفاً به دوز مصرفی بستگی دارد. بسیاری از اثرات سمی داروها در فصول گذشته شرح داده شد. سندرم‌های توکسیک شایع در اثر داروهای پرمصرف، به طور خلاصه شرح داده خواهند شد. در این فصل اصول درمان بیمار مسموم مورد بررسی قرار می‌گیرد.

توکسیکوکینتیک، توکسیکودینامیک و علت مرگ

الف) توکسیکوکینتیک

منظور از این واژه، جذب، توزیع و حذف یک سم در بدن است. با توجه به فارماکوکینتیک سم می‌توان اقدامات لازم را برای خارج ساختن یک سم از پوست یا دستگاه گوارش طراحی کرد. به عنوان نمونه، داروهایی که حجم توزیع بالایی دارند (مانند داروهای ضدافسردگی و ضدمالاریا)، به کمک دیالیز از بدن خارج نمی‌شوند. داروهایی که حجم توزیع پایینی دارند (از جمله لیتیم، فنی‌توئین، سالیسیلات‌ها)، به کمک دیالیز و افزایش دیورز از بدن خارج می‌شوند. در برخی موارد، این امکان وجود دارد که دفع اسیدهای ضعیف را با قلیایی کردن ادرار و دفع بازهای ضعیف را با اسیدی کردن ادرار تسریع نمود. اسیدی کردن ادرار می‌تواند با NH_4Cl ، ویتامین ث یا آب Cranberry ایجاد شود در حالی که

ABCDs

عبارت اختصاری برای درمان بیمار مسموم که A، راه هوایی؛ B، تنفس؛ C، گردش خون؛ و D، دکستروز یا سم‌زدایی است.

شکاف آنیونی

اختلاف بین غلظت سرمی کاتیون‌های اصلی (K^+ و Na^+) و آنیون‌ها (Cl^- و HCO_3^-)؛ شکاف آنیونی بالا نشانه حضور آنیون اضافی است و غالباً به علت اسیدوز متابولیک ایجاد می‌شود.

پادزهر

ماده‌ای که اثرات سم را خنثی می‌کند.

شکاف اسمولار

اختلاف بین اسمولالیت سرم و اسمولالیت محاسبه شده سرم براساس غلظت سدیم گلوکز، BUN؛ در مسمومیت با اتانول و سایر الکل‌ها، افزایش شکاف اسمولار دیده می‌شود.

پ) علت مرگ بیمار مسموم

شایع‌ترین علل مرگ ناشی از مسمومیت دارویی، به داروهایی برمی‌گردند که اغلب برای سوءمصرف یا خودکشی به کار می‌روند. در افراد مبتلا به مسمومیت با داروهای آرامبخش - خواب‌آور و مخدر، سرکوب تنفس، کما، آسپیراسیون محتویات معده و سایر مشکلات تنفسی روی می‌دهد. در مسمومیت با داروهای نظیر کوکائین، PCP، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و تتوفیلین، تشنج روی می‌دهد که ممکن است به استفراغ، آسپیراسیون محتویات معده و سرکوب تنفس بعد از تشنج بیانجامد. مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و گلیکوزیدهای قلبی می‌تواند آریتمی‌های خطرناک و اغلب مهلکی را ایجاد کند. افت شدید فشارخون ممکن است در اثر هر یک از این داروها روی دهد. سموم معدودی مستقیماً آسیب کبدی یا کلیوی ایجاد می‌کنند. این‌ها عبارتند از استامینوفن، قارچ آمانیتا فالوئیدیس برخی مواد استنشاقی و برخی فلزات سنگین (فصل ۵۷).

برخورد با بیمار مسموم

در برخورد با بیمار مسموم، توجه به موارد زیر لازم است: حفظ عملکردهای حیاتی، شناسایی ماده سمی، آلودگی‌زایی، تسریع در حذف، و در موارد اندکی، تجویز یک آنتی‌دوت اختصاصی.

الف) عملکردهای حیاتی

مهم‌ترین جنبه درمان بیمار مسموم، حفظ عملکردهای

حیاتی است که با حروف اختصاری "ABCD" نشان داده می‌شود. شایع‌ترین اختلال عملکرد حیاتی، اختلال در تنفس است. بنابراین اولین اقدام، بازنگهداشتن راه هوایی (A)، برای برقراری تنفس مطلوب (B) است. گردش خون (C) را باید ارزیابی کرد و اقدامات لازم را انجام داد. ریتم قلبی را باید تعیین کرد و اگر فیبریلاسیون بطنی وجود دارد، آن را فوراً اصلاح نمود. فشارخون را باید اندازه‌گیری کرد، ولی اقدام فوری به ندرت لازم است (مگر در خونریزی تروماتیک). در هر فرد مبتلا به کما، برای پیشگیری از آسیب مغزی ناشی از هیپوگلیسمی، تجویز فوری دکستروز ۵۰٪ (D) داخل وریدی، بعد از نمونه‌گیری از خون برای تست‌های آزمایشگاهی و قبل از حصول گزارش آزمایشگاه، ضروری است. همچنین تیامین را باید در هر فرد مشکوک به اعتیاد به الکل یا سوءتغذیه، برای پیشگیری از سندرم ورنیکه تجویز کرد. در افراد مبتلا به علائم سرکوب تنفس یا CNS، تجویز داخل وریدی نالوکسان ممکن است اثرات نامطلوب اوپیوئیدها را برطرف کند. فلومازنیل، یک آنتی‌دوت بنزودیازپین‌ها، به صورت معمول لازم نیست زیرا ممکن است باعث تحریک ایجاد تشنج شود.

ب) شناسایی ماده سمی

در بسیاری از مسمومیت‌ها، یک سندرم مشخص بالینی و آزمایشگاهی روی می‌دهد. در جدول ۱-۵۸، سندرم‌های توکسیک ناشی از داروهای پرمصرف و اقدامات بالینی ضروری در مورد هر یک بیان شده است. علائم ناشی از مسمومیت با داروهای مختلف، در جدول ۲-۵۸ ذکر شده است. هرگاه سم مسبب مسمومیت مستقیماً قابل شناسایی

جدول ۱-۵۸. سندرم‌های توکسیک در اثر گروه‌های دارویی مختلف.

گروه دارویی	ویژگی‌های بالینی	روشهای درمانی کلیدی
داروهای آنستی‌موسکارینی (آنتی‌کلینریک)	دلیریوم، هذیان، تشنج، اغما، تاکیکاردی، افزایش فشارخون، هیپرترمی، گشادی مردمک، کاهش صداهای روده، احتباس ادرار	کنترل هیپرترمی، فیزوستیگمین ممکن است مفید باشد اما برای مصرف دوز بالای داروهای سه حلقه‌ای مفید نیست
داروهای تقلد کولین (کاربامات یا مهارکننده‌های کولین استراز ارگانوفسفات)	اضطراب، بیقراری، تشنج، اغما، برادیکاردی یا تاکیکاردی، مردمک ته سنجاقی، تعریق، افزایش ترشح بزاق، افزایش حرکات روده، فاسیکولاسیون عضلانی، سپس فلج عضلات	حمایت تنفس؛ درمان با آتروپین و پرالیدوکسیم؛ رفع آلودگی
اوپیوئیدها (مانند هروئین، مورفین، متادون)	لنارژی، خواب‌آلودگی، اغما، کاهش تهویه تنفسی، برادیکاردی، افت فشارخون، مردمک ته سنجاقی، پوست سرد، کاهش حرکات روده، شلی عضلات	حمایت تنفسی و حفظ راه هوایی؛ نالوکسان در صورت نیاز
سالیسیلات‌ها (مثل آسپرین)	گیجی، لنارژی، اغما، تشنج، افزایش تهویه تنفسی، هیپرترمی، دهیدراسیون، هیپوکالمی، اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا	اصلاح اسیدوز و عدم تعادل آب و الکترولیت‌ها؛ دیورز قلیایی یا همودیالیز جهت کمک به دفع دارو
داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور (باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها، اتانول)	ابتدا مهار گسیختگی، سپس لنارژی، استوپور، اغما؛ نیستاگموس شایع است؛ کاهش تون عضلات، هیپوترمی؛ مردمک‌های کوچک، افت فشارخون، کاهش صداهای روده در موارد مصرف دوزهای بسیار بالا	تأمین راه هوایی و حمایت تنفسی؛ اجتناب از تجویز مقدار زیاد مایعات؛ تجویز فلومازنیل برای موارد مصرف دوز بالای بنزودیازپین‌ها
داروهای محرک CNS (کوکائین، آمفتامین، فن‌سیکلیدین یا PCP)، bath salts	بیقراری، اضطراب، تشنج؛ افزایش فشارخون، تاکیکاردی، آریتمی قلبی؛ گشادی مردمک، نیستاگموس عمودی و افقی در مصرف PCP؛ پوست گرم و مرطوب؛ هیپرترمی، افزایش تون عضلات؛ احتمال رابدومیولیز	کنترل تشنج، درمان پرفشاری خون و هیپرترمی
SSRIها	خفیف: لرزش، هیپرفلکسی و اسهال شدید؛ سفتی عضلانی، تب و تشنج و ناپایداری قلبی عروقی	توقف داروی آسیب‌رسان، درمان حمایتی و آنتی‌دوت یا سیپروهپتادین
داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای	اثرات آنتی‌موسکارینی (مطالب بالا تر)، علائم "3C" یعنی اغما، تشنج، سمیت قلبی (پهن شدن QRS، آریتمی قلبی، افت فشارخون).	کنترل تشنج، اصلاح اسیدوز و سمیت قلبی از طریق تهویه تنفسی، تجویز بیکربنات سدیم و نوراپی‌نفرین (برای درمان افت فشارخون)، کنترل هیپرترمی.

جدول ۲-۵۸. تظاهرات توکسیک ناشی از مواد مختلف.

Agent	Toxic Features
Acetaminophen	Mild anorexia, nausea, vomiting, delayed jaundice, hepatic and renal failure
Botulism	Dysphagia, dysarthria, ptosis, ophthalmoplegia, muscle weakness; incubation period 12-36 h
Carbon monoxide	Coma, metabolic acidosis, retinal hemorrhages
Cyanide	Bitter almond odor, seizures, coma, abnormal ECG
Ethylene glycol	Renal failure, crystals in urine, increased anion and osmolar gap, initial CNS excitation; eye examination normal
Iron	Bloody diarrhea, coma, radiopaque material in gut (seen on x-ray), high leukocyte count, hyperglycemia
Lead	Abdominal pain, hypertension, seizures, muscle weakness, metallic taste, anorexia, encephalopathy, delayed motor neuropathy, changes in renal and reproductive function
Lysergic acid (LSD)	Hallucinations, dilated pupils, hypertension
Mercury	Acute renal failure, tremor, salivation, gingivitis, colitis, erethism (fits of crying, irrational behavior), nephrotic syndrome
Methanol	Rapid respiration, visual symptoms, osmolar gap, severe metabolic acidosis
Mushrooms (<i>Amanita phalloides</i> type)	Severe nausea and vomiting 8 h after ingestion; delayed hepatic and renal failure
Phencyclidine (PCP)	Coma with eyes open, horizontal and vertical nystagmus

مولکولی پایین در سرم دیده می‌شود (از جمله اتانول، متانول و اتیلن گلیکول).

۲. شکاف آنیونی — شکاف آنیونی به تفاوت حاصل جمع غلظت دو کاتیون اصلی (سدیم و پتاسیم) با حاصل جمع غلظت دو آنیون اصلی (کلرید و بیکربنات) گفته می‌شود:

$$\text{شکاف آنیونی} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$$

این شکاف در شرایط طبیعی ۱۶-۱۲ mEq/L است. افزایش قابل توجه ممکن است در کتواسیدوز دیابتی، نارسایی کلیوی یا اسیدوز متابولیک دارویی دیده شود. داروهایی که می‌توانند شکاف آنیونی ایجاد کنند، عبارتند از: سیانید، اتانول، اتیلن گلیکول، ایوپروفن، ایزونیازید، آهن، متانول، فنلژین، سالیسیلات‌ها، ترانیل‌سیپرومین، اسیدوالپروئیک، و وراپامیل.

۳. پتاسیم سرم — عملکرد میوکارد به شدت به سطح پتاسیم سرم وابسته است. داروهای مسبب هیپرکالمی عبارتند از: مهارکننده‌های بتا، دیژیتال (در دوز بالا)،

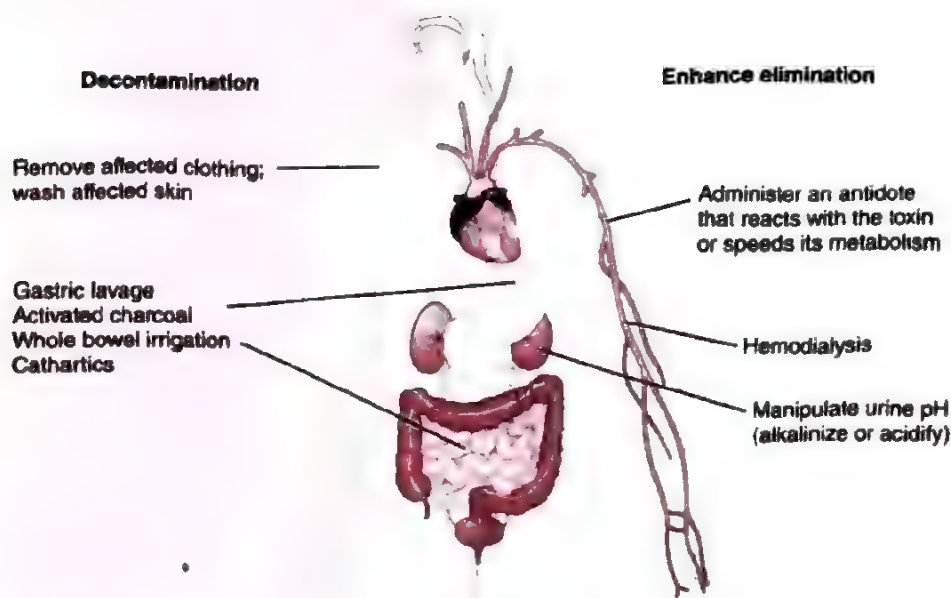
نباشد، پزشک باید به یافته‌های غیرمستقیم برای تشخیص نوع مسمومیت و پیشبرد درمان اکتفا کند. علاوه بر شرح حال و معاینه فیزیکی، برخی یافته‌های آزمایشگاهی می‌تواند مفید باشد. برخی سموم را می‌توان در خون یا ادرار شناسایی کرد، بویژه در مواردی که اطلاعات حاصل از شرح حال به محدود شدن تشخیص‌های افتراقی کمک کند. در یک بیمار مبتلا به کما که نمی‌تواند شرح حال بدهد، تست‌های عمومی برای جایگزینی مایع و الکترولیت‌ها (نظیر شکاف آنیونی، شکاف اسمولی) ممکن است مفید باشد. برخی سموم را می‌توان براساس یافته‌های الکتروکاردیوگرافی یا رادیوگرافی حدس زد.

۱. شکاف اسمولی — شکاف اسمولی به تفاوت بین اسمولاریته اندازه‌گیری شده (با استفاده از شیوه کاهش نقطه انجماد) و اسمولاریته پیش‌بینی شده با استفاده از سدیم، گلوکز و BUN اطلاق می‌گردد:

= شکاف اسمولی

$$[(2 \times \text{Na}^+ [\text{meq/L}]) - \text{اسمولاریته (اندازه‌گیری شده)} + (\text{BUN} [\text{mg/dL}] + 18) + \text{گلوکز} [\text{mg/dL}]]$$

این شکاف در حالت طبیعی، صفر است. افزایش قابل توجه این شکاف در اثر غلظت بالای سمومی با وزن



شکل ۱-۵۸. اقدامات مهم برای آلودگی‌زدایی و تسریع در حذف در مسمومیت‌ها.

شستشوی معده با یک لوله معده ترجیحاً قطور برای پاکسازی معده از داروهای غیرسوزاننده مری در فرد هوشیار یا در فرد کمائی که البته به وسیله لوله درون تراشه‌ای کافدار حمایت می‌شود، انجام می‌شود. در گذشته آلودگی‌زدایی به وسیله تحریک استفراغ صورت می‌گرفت که اغلب به کمک شربت ایپکاک^۱ در یک بیمار هوشیار انجام می‌شد (عصاره مایع ایپکاک به خاطر آلکالوئیدهای سمی برای قلب، نباید استفاده شود). اما، این رویکرد در حال حاضر به علت خطرات ناشی از آن، خصوصاً آسپیراسیون، دیگر طرفداری ندارد و مشخص شده است که مضرات آن بیش از مزایای آن می‌باشد. شستشوی کامل روده‌ای با محلول الکترولیتی متوازن پلی‌اتیلن گلیکول می‌تواند روده را از وجود قرص‌های آهن، قرص‌های دارای پوشش روده‌ای، بسته‌های حاوی داروهای غیرقانونی بلعیده شده (که از روش‌های حمل داروهای غیرمجاز یا مخدرها توسط قاچاقچیان می‌باشد - م) پاک کند. ملین‌ها از قبیل سوربیتول جذب را کاهش می‌دهند و برداشت سموم را از مجاری گوارشی تسریع می‌کنند.

فلوراید، دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم، و لیتیم. داروهای مسبب هیپوکالمی عبارتند از: باریم، آگونیست‌های بتا، متیل‌گزانتین‌ها، اکثر دیورتیک‌ها و تولوئن.

پ) آلودگی‌زدایی

منظور از آلودگی‌زدایی، خارج کردن هر سم جذب‌نشده از پوست یا دستگاه گوارش بیمار است (شکل ۱-۵۸). اگر مسمومیت ناشی از تماس موضعی باشد (حشره‌کش‌ها، حلال‌ها)، لباس بیمار را باید از تن او خارج کرد و با شستشوی پوست، از جذب ماده باقیمانده بر پوست پیشگیری نمود. تیم پزشکی باید مراقب باشد تا در حین این عمل، آلوده نشود. **ذغال فعال** که از راه خوراکی یا لوله معده تجویز می‌شود، از جذب باقیمانده برخی داروها پیشگیری می‌کند. چندین بار تجویز ذغال فعال در برخی مسمومیت‌ها، از جمله مسمومیت با آمی‌تریپتیلین، باربیتورات‌ها، کاربامازپین، دیژیتال، فن‌سیکلیدین، پروپوکسی‌فن، تنوفیلین، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و اسید والپروئیک توصیه می‌شود. شارکول به آهن یا لیتیم یا پتاسیم متصل نمی‌شود و به الکل و سیانید به طور ضعیفی متصل می‌شود. به طور کمتر شایعی،

1- Syrup of ipecac

جدول ۳-۵۸. آنتی‌دوت‌های اختصاصی.

Antidote	Poison(s)
Acetylcysteine	Acetaminophen; best given within 8–10 h of overdose
Atropine	Cholinesterase inhibitors, rapid-onset mushroom poisoning with muscarinic effects
Bicarbonate, sodium	Membrane-depressant cardiotoxic drugs (eg, quinidine, tricyclic antidepressants)
Calcium	Fluoride; calcium channel blockers
Deferoxamine	Iron salts
Digoxin antibodies	Digoxin and related cardiac glycoside
Esmolol	Caffeine, theophylline, sympathomimetics
Ethanol	Methanol, ethylene glycol (fomepizole is better tolerated by patient)
Flumazenil	Benzodiazepines, zolpidem (note: flumazenil can trigger seizures)
Fomepizole	Methanol, ethylene glycol
Glucagon	Beta-adrenoceptor blockers
Glucose	Hypoglycemics
Hydroxocobalamin	Cyanide
Naloxone	Opioid analgesics
Oxygen	Carbon monoxide
Physostigmine	Suggested antidote for muscarinic receptor blockers when effect needed in CNS, NOT as antidote for tricyclics
Pralidoxime (2-PAM)	Organophosphate cholinesterase inhibitors. Most effective if used within 24 hours of exposure

(Modified and reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: Basic & Clinical Pharmacology, 12th ed. McGraw-Hill, 2012: Table 58-4.)

حفظ مهارت: مسمومیت با سیانید

(فصل‌های ۱۱ و ۱۲ و ۳۳ را ببینید)

سیانید، یک کمپلکس پایدار با یون فربیک آنزیم‌های سیتوکروم اکسیداز می‌سازد و تنفس سلولی را مقل می‌کند. به رابطه‌ای بین مسمومیت با سیانید، با آمیل‌نیتریت و نیتروپروساید وجود دارد؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ث) آنتی‌دوت (پادزهر)

آنتی‌دوت اختصاصی فقط برای چند سم در دسترس است (جدول ۳-۵۸). باید بدانیم که مدت اثر اکثر آنتی‌دوت‌ها کمتر از نیمه‌عمر سم مربوطه است، و لذا چندین بار تجویز آنتی‌دوت ممکن است لازم باشد. تجویز شلات‌کننده‌ها برای فلزات سنگین در فصل ۵۷ شرح داده شد.

ت) تسریع در حذف

تسریع در حذف برخی از سموم میسر است (شکل ۱-۵۸)، از جمله دستکاری pH ادرار برای تسریع در دفع کلیوی اسیدها و بازهای ضعیف. به عنوان نمونه، دیورز قلیایی در مسمومیت با فلوراید، ایزونیازید، فلوروکینولون‌ها، فنوباریتال و سالیسیلات‌ها مؤثر است. اسیدی کردن ادرار ممکن است در مسمومیت با اسیدهای ضعیف (از جمله آمفتامین‌ها، نیکوتین و فن‌سیکلیدین) مفید باشد، لیکن باید مراقب بود تا اسیدوز و نارسایی کلیوی در رابدومیولیز روی ندهد. همودیالیز (یک روند برون‌جسمی است که طی آن خون بیمار برای برداشت بسیاری از ترکیبات سمی از آن، از خلال ستونی شامل یک غشای نیمه‌تراوا عبور داده می‌شود) دفع بسیاری از مواد سمی را افزایش می‌دهد، از جمله متفورمین، والپروئیک اسید، اتیلن گلیکول، لیتیم، پروکائین‌آمید سالیسیلات‌ها. همودیالیز در تصحیح مایعات و الکترولیت‌ها به کار می‌رود.

سوالات

۳-۱: یک دختر ۲ ساله با خواب‌آلودگی، افزایش سرعت تنفس و افزایش دمای بدن که به نظر می‌رسد به دنبال مصرف دارو بوده، به اورژانس آورده شده است. آزمایشات وی به شرح زیر است: گلوکز 36 mg/dL ؛ سدیم 148 mEq/L ؛ پتاسیم 5 mEq/L ؛ کلر 111 mEq/L ؛ بی‌کربنات 12 mEq/L ؛ BUN 21 mg/dL ؛ و اسمولالیت 300 mOsm/L .

۱. شکاف آنیونی در این بیمار کدام است:

الف) -60 mEq/L

ب) -20 mEq/L

ج) $+5 \text{ mEq/L}$

د) $+30 \text{ mEq/L}$

ه) $+30.4 \text{ mEq/L}$

۲. شکاف اسمولار در این بیمار کدام است؟

الف) -40 mOsm/L

ب) -5 mOsm/L

ج) $+15 \text{ mOsm/L}$

د) $+60 \text{ mOsm/L}$

ه) $+30.5 \text{ mOsm/L}$

۳. علایم و نشانه‌های بیمار و نتایج تستهای آزمایشگاهی

مصرف بیش از حد کدام دارو را نشان می‌دهد؟

الف) استامینوفن

ب) آسپرین

ج) اتیلن‌گلیکول

د) سرب

ه) فن‌سیکلیدین

۴. یک پسر ۱۸ ماهه با کاهش هوشیاری، افت شدید فشار

خون و کاهش سرعت ضربان قلب به دنبال مصرف قرص

متوپرولول مادرزگرش به اورژانس آورده شده است. در

این مورد پادزهر مناسب کدام است؟

الف) آتروپین

ب) اسمولول

ج) گلوکاگون

د) نالوکسان

ه) نفوستیگمین

۵. یک زن ۸۱ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ در وضعیت اغما و با تندی تنفس و ضربان قلب، افت فشارخون و اسیدوز لاکتیک شدید ۹ ساعت پس از بلع تعدادی قرص متفورمین، به اورژانس آورده شده است. غلظت گلوکز سرم وی 148 mg/dL گزارش شده است. متفورمین یک باز با $pK_a = 12.4$ می‌باشد. اقدامی که بیشترین بهبود را در وضعیت وی ایجاد می‌کند احتمالاً کدام است؟

الف) تجویز شارکول فعال شده

ب) تجویز گلوکاگون

ج) تجویز شربت ایپکاک

د) شستشوی معده

ه) همودیالیز

۶. یک خانم ۲۴ ساله پس از اینکه در اتاقش با افت فشار و تشنج دیده شد. به اورژانس آورده شده است. در بخش اورژانس، الکتروکاردیوگرام آریتمی بطنی را تأیید می‌کند. دوز بیش از حد کدام داروی زیر بیشترین احتمال ایجاد این علائم را دارد؟

الف) استامینوفن

ب) آمی‌تریپتیلین

ج) دیازپام

د) اتیلن‌گلیکول

ه) مورفین

۷. یک بیمار مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، سهواً مقدار زیادی دیگوکسین مصرف کرده است. سطح خونی دارو، ۸ برابر آستانه مسمومیت است. پارامترهای فارماکوکینتیک دیگوکسین عبارتند از: پاکسازی ۷ لیتر در ساعت و نیمه‌عمر حذفی ۵۶ ساعت. اگر هیچ اقدامی برای آلودگی‌زدایی این بیمار انجام نگیرد، سطح دیگوکسین پس از چه مدتی به سطح بی‌خطر می‌رسد؟

الف) $3/5$ روز

ب) ۷ روز

ج) ۱۴ روز

د) ۲۸ روز

ه) ۵۶ روز

۸-۹: یک مرد به دلیل مسمومیت با مقدار نامشخصی تئوفیلین خوراکی آهسته‌رهش به اورژانس منتقل شده است. این حادثه ۲ ساعت پیش رخ داده است. بیمار به ناراحتی

این مورد، اسمولالیتۀ اندازه‌گیری شده 300 mOsm/L است در حالی که اسمولالیتۀ محاسبه شده 305 mOsm/L است که تفاوت آن 5 mOsm/L می‌باشد. پاسخ گزینه "ب" است.

۳. در میان داروهای موجود در فهرست، دو دارو که سبب شکاف آنیونی می‌شوند عبارتند از آسپیرین و اتیلن‌گلیکول. اگر کودک اتیلن‌گلیکول خورده باید شکاف اسمزی قابل توجهی وجود می‌داشت. شکاف آنیونی، خواب‌آلودگی، تنفس سریع، افزایش حرارت بدن همگی به علت مصرف آسپیرین ایجاد می‌شوند. پاسخ گزینه "ب" است.

۴. گلوکاگون (فصل ۴۱)، با استفاده از آدنیلیل سیکلاز و مسیر پیام‌رسانی cAMP در گیرنده‌های گلوکاگون، سبب افزایش ضربان قلب و قدرت انقباضی آن می‌شود. این توانایی گلوکاگون که مستقل از نیاز به گیرنده‌های بتاست، آن را در درمان مسمومیت با مسدودکننده‌های بتا باارزش ساخته است. پاسخ گزینه "ج" است.

۵. در این زن با علایم شدید مسمومیت به دنبال بلع متفورمین، همودیالیز می‌تواند برای تسریع در پاکسازی دارو و اسیدوز لاکتیک مؤثر باشد. از آنجا که اغلب قرص‌های متفورمین خورده شده (به دلیل تأخیر ۹ ساعته) تاکنون جذب شده‌اند، انجام آلودگی‌زدایی با استفاده از شارکول فعال شده یا شستشوی معده یا شربت ایپاکاک نمی‌تواند مفید باشد. علاوه بر آن، شربت ایپاکاک اخیراً مورد تردید قرار گرفته و در بیمار غیرهوشیار نیز نباید استفاده شود. برخلاف سایر داروهای مورد استفاده در درمان دیابت نوع ۲، متفورمین در مقادیر بالا باعث افت قند خون نمی‌شود (فصل ۴۱) و غلظت سرمی گلوکز این بیمار در محدوده نرمال قرار دارد و بنابراین به تجویز گلوکاگون نیازی نیست. پاسخ گزینه "ه" می‌باشد.

۶. مصرف بیش از حد ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای به علت اثر بر CNS و دستگاه قلبی عروقی بسیار خطرناک است. علاوه بر افت فشار خون، تشنج و آریتمی قلبی، این داروها اثرات ضد‌موسکارینی قوی دارند. پاسخ گزینه "ب" است.

۷. تخمین مدت زمان لازم برای حذف دارو ممکن است در درمان بیمار مسموم مفید باشد. اگر هیچ اقدامی برای

شدید دستگاه گوارش همراه با استفراغ دچار شده است. در معاینه، برآشفستگی، تشدید رفلکس‌ها و افت فشارخون وجود دارد.

۸. سطح پلاسمایی تتوفیلین بلافاصله پس از رسیدن به اورژانس 80 mg/L بوده است. اگر فراهمی زیستی خوراکی ۹۸٪، کلیرانس 50 mL در دقیقه، حجم توزیع ۲۵ لیتر، و نیمه‌عمر حذفی ۷٫۵ ساعت باشد، حداقل چه میزان تتوفیلین مصرف شده است؟

الف) 0.3 g

ب) 0.6 g

ج) 1.6 g

د) 2.8 g

ه) 8 g

۹. پادزهر کوتاه‌اثر که تاکی‌کاردی بیمار را کاهش دهد، کدام است؟

الف) استیل‌سیستئین

ب) دفروکسامین

ج) اسمولول

د) فومپیزول

ه) پرالیدوکسیم

۱۰. مورد منع انجام شستشوی معده برای پاکسازی معده از مسمومیت کدام دارو است؟

الف) افزایش مصرف قرص‌های آهن

ب) بیمار ناهوشیار

ج) مصرف مواد سوزاننده

د) افزایش مصرف ترکیبات آهسته‌رهش

پاسخ‌ها

۱. برای محاسبه شکاف آنیونی باید آنیون‌های سرم (بیکربنات به علاوه کلرید) را از کاتیون‌ها (پتاسیم به علاوه سدیم) کسر کرد. افزایش شکاف آنیونی در اثر وجود آنیون‌های اندازه‌گیری نشده در فرد مبتلا به اسیدوز است. شکاف در این بیمار (30 mEq/L) بیش از شکاف طبیعی ($12-16 \text{ mEq/L}$) است. پاسخ گزینه "د" است.

۲. شکاف اسمولار تفاوت بین اسمولالریته اندازه‌گیری شده سرم و اسمولالریته محاسبه شده با استفاده از غلظت سدیم، گلوکز و BUN براساس معادله ذکر شده است. در

پاسخ حفظ مهارت: مسمومیت با سیانید (فصل‌های ۱۱ و ۱۲ و ۳۳ را ببینید)

کیت آنتی‌دوت سیانید حاوی آمیل‌نیتريت، نیتريت سدیم و تیوسولفات سدیم است. نیتريت‌ها هموکلوپین را به متهموکلوپین تبدیل می‌کنند که میل ترکیبی آن به سیانید آکسیداز سیانمتهموکلوپین را می‌سازد، بیش از سیتوکروم اکسیداز است. مهار سیتوکروم اکسیداز توسط سیانید باعث اختلال متابولیسم اکسیداتیو و علائم مسمومیت می‌شود. سپس با تجویز تیوسولفات سدیم، متهموکلوپین و یون‌های تیوسیانات تشکیل می‌شوند. یک کیت آنتی‌دوت جدیدتر سیانید، حاوی هیدروکسوکوبالامین است. هیدروکسوکوبالامین شکلی از ویتامین B_{12} است که سرعت با سیانید واکنش کرده، ترکیب غیرسمی سیانوکوبالامین را تشکیل می‌دهد. نیتروپروساید ترکیبی با ۵ مولکول سیانید است که با یک اتم مرکزی آهن کمپلکس تشکیل داده‌اند. این دارو اغلب در افزایش شدید فشار خون به کار می‌رود. تجویز در ازمدت نیتروپروساید ممکن است عوارضی را ایجاد کند که ناشی از آزادسازی سیانید است.

- ۷ روز است. پاسخ گزینه "ب" است.
۸. تخمین مقدار دارو یا سم مصرفی ممکن است به درمان بیمار مسموم کمک کند. براساس قواعد توکسیکوکینتیک، دوز مصرفی تیوفیلین، حاصل ضرب حداکثر سطح پلاسمایی دارو (80 mg/L) در حجم توزیع آن (25 لیتر) است. با این شیوه دوز مصرفی 2800 mg یا 28 mg محاسبه می‌شود. با توجه به این که فقط $\frac{1}{4}$ نیمه‌عمر دارو (از آغاز مسمومیت) سپری شده، مقدار دفعی ناچیز است. پاسخ گزینه "د" است.
۹. اسمولول، مسدودکننده بتا کوتاه‌اثری است که سبب بازگشت تاکی‌کاردی و احتمالاً اتساع عروق مرتبط با افزایش دوز تیوفیلین می‌شود. پاسخ گزینه "ج" است.
۱۰. نه شستشوی معده و نه شربت اپیکاک نباید در بیماری که مواد سوزاننده مصرف کرده به کار رود چرا که خطر آسیب مری وجود دارد. شستشوی معده در بیماری که در حالت کوماست و راههای تنفسی وی به خوبی حفاظت می‌شود، می‌توان به کار برد. پاسخ گزینه "ج" است.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مراحل مواجهه با بیمار مسموم را شرح دهید.
- سندرم‌های توکسیک شایع در اثر مصرف بیش از حد داروها و مواد مسموم‌کننده رایج را توضیح دهید.
- روش‌های تشخیص مسمومیت‌های مختلف (از جمله علائم فیزیکی و یافته‌های آزمایشگاهی) را شرح دهید.
- روشهای موجود برای آلودگی‌زدایی و کمک به دفع ترکیبات سمی از بدن بیمار مسموم را شرح دهید.
- آنتی‌دوت‌های اختصاصی برای درمان مسمومیت‌ها را نام ببرید.

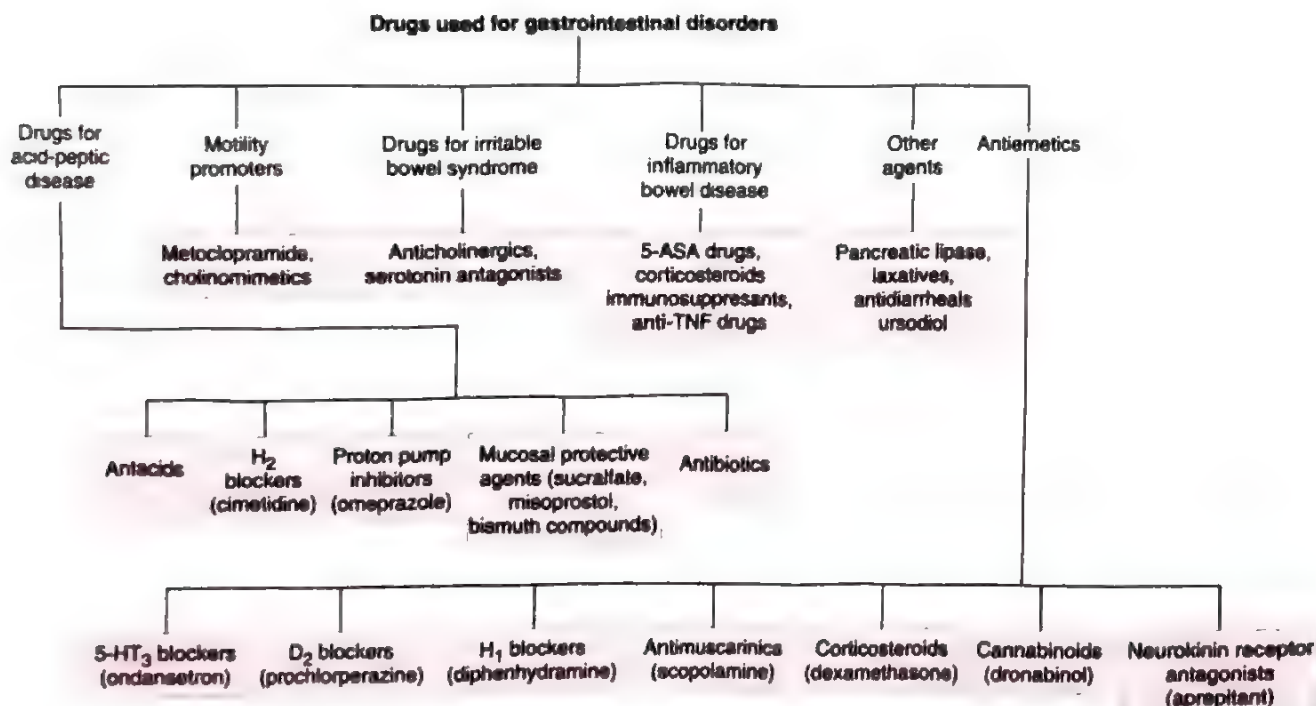
فصل

۵۹

داروهایی که در بیماری‌های

گوارشی به کار می‌روند

دستگاه گوارش عملکردهای متعددی دارد، از جمله اعمال هضمی، دفعی، فعالیت غددی درون‌ریز و برون‌ریز. این اعمال، اهداف مهمی برای داروهای مختلف محسوب می‌شوند و بسیاری از داروهایی که در بیماری‌های گوارشی به کار می‌روند، در فصول قبلی این کتاب معرفی شده‌اند. این فصل این داروها را مورد توجه قرار می‌دهد و با جزئیات بیشتری نسبت به آنهایی در فصول قبلی بحث شده‌اند را مطرح می‌کند.



واژه‌های کلیدی

بیماری اسید - پپتیک	گروهی از بیماری‌ها که سبب خراشیدگی یا زخم‌شدگی غشای مخاطی دستگاه گوارش می‌شوند و از این جمله می‌توان GERD، زخم‌های معده و دوازدهه، دیسپلازی غیرزخمی و گاستریت مرتبط با استرس را نام برد.
ضد استفراغ	دارویی که تهوع و استفراغ را کاهش می‌دهد.
بیماری برگشت مواد غذایی از معده به مری	تحریک یا التهاب مری به علت بازگشت اسید معده که سوزش سردل نیز نام دارد.
(GERD)	
گاستروپارزی	فلج عضلات معده و احتمالاً دیگر نقاط دستگاه گوارش که به علت آسیب اعصاب یا عضلات گوارشی است و در دیابت پیشرفته و بیماری پیشرفته پارکینسون دیده می‌شود.
بیماری التهابی روده	اختلال التهابی روده که با تحریک و زخم‌شدگی کولون و رکتوم (کولیت اولسراتیو) یا کولون و سایر نواحی فوقانی دستگاه گوارش (بیماری کرون) همراه است.
(IBD)	
سندرم تحریک پذیر (IBS)	بیماری با منشأ ناشناخته که با حملات ناراحتی شکمی و عملکرد غیرطبیعی روده (اسهال، یبوست یا هر دو) همراه است.
داروی محرک گوارش	دارویی که حرکت را در دستگاه گوارش تحریک می‌نماید.
پمپ پروتون	$H^+/K^+ ATPase$ سلول جداری که از انرژی ATP برای ترشح پروتون به داخل معده استفاده می‌کند (شکل ۱-۵۹): هدف نهایی داروهای مؤثر بر این پمپ، سرکوب ترشح اسید است.

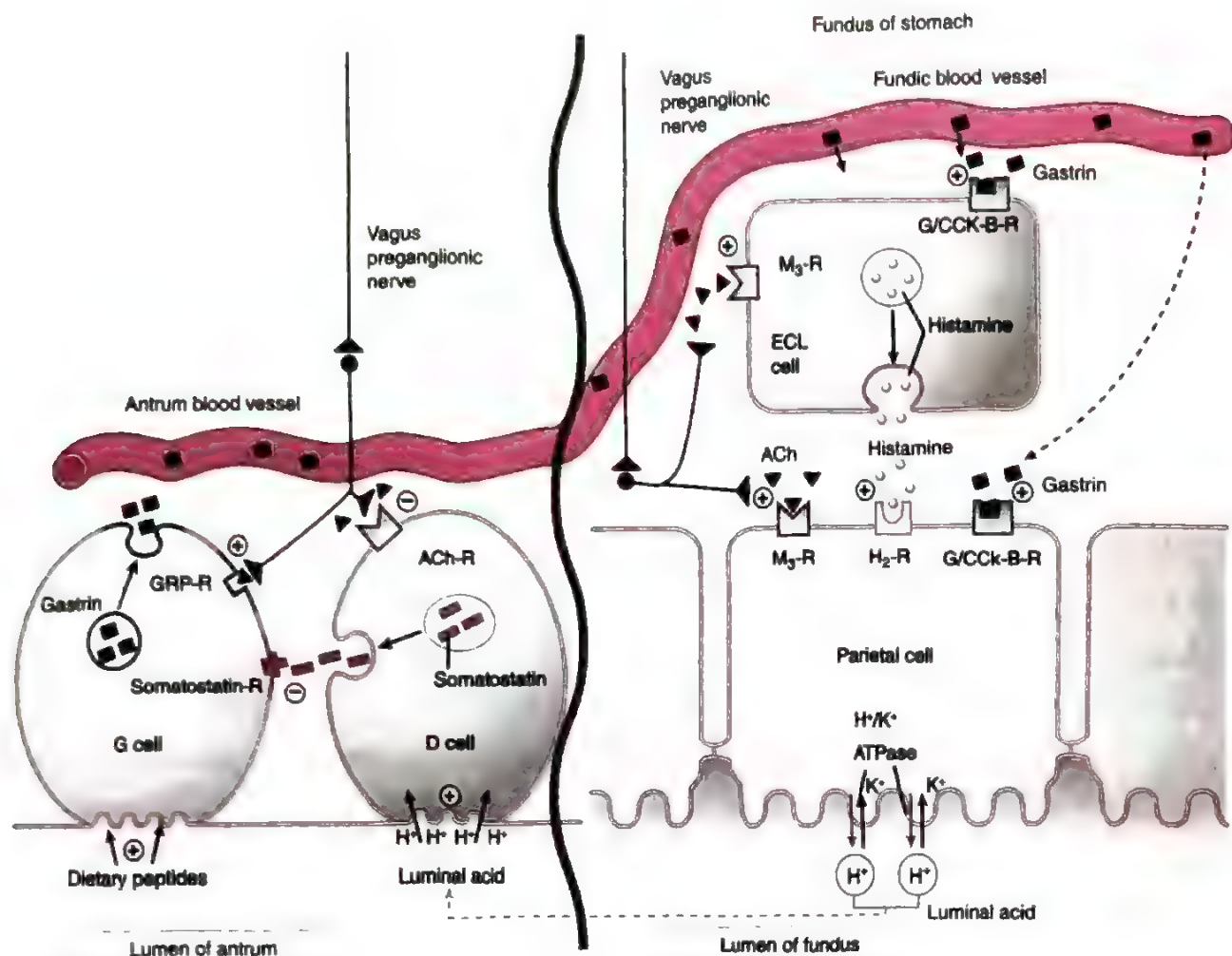
الف) داروهایی که در بیماری اسید - پپتیک تجویز می‌شوند

زخم و ساییدگی مخاط بخش بالایی دستگاه گوارش، مشکلات شایعی هستند که با بازگشت محتویات معده به مری (GERD)، زخم‌های معده و دوازدهه و آسیب مخاطی مرتبط با استرس تظاهر می‌یابند. داروهایی که در بیماری اسید - پپتیک (شکل ۱-۵۹) استفاده می‌شوند اسیدپته درون معده را کاهش داده (از طریق اثر بر سیستم کنترل‌کننده ترشح اسید) و دفاع مخاطی را تقویت می‌کنند و یا در موارد زخم‌های پپتیک، باکتری هلیکوباکتر پیلوری را ریشه‌کن می‌کنند که در بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به زخم‌های دوازدهه دیده می‌شود.

تفاوت عمده آنتی‌اسیدها، در میزان جذب و تأثیر بر قوام مدفوع است. پرمصرف‌ترین آنتی‌اسیدها در ایالات متحده عبارتند از: هیدروکسید منیزیم ($Mg(OH)_2$) و هیدروکسید آلومینیوم ($Al(OH)_3$). هیچ‌یک از این بازهای ضعیف به میزان قابل توجهی از روده جذب نمی‌شوند. هیدروکسید منیزیم یک ملین قوی است، درحالی‌که هیدروکسید آلومینیوم تأثیر یبوست‌زا دارد. این داروها به شکل مجزا یا در فرآورده‌های ترکیبی در دسترس هستند. کربنات کلسیم و بیکربنات سدیم نیز بازهای ضعیفی هستند، اما تفاوت آنها با هیدروکسیدهای آلومینیوم و منیزیم در میزان جذب از دستگاه گوارش است. به دلیل اثرات سیستمیک آنها، نمک‌های بیکربنات و کلسیم به عنوان آنتی‌اسید، کمتر مشهور هستند.

۱. آنتی‌اسیدها - آنتی‌اسیدها بازهای ضعیفی هستند که با واکنش با پروتون‌ها در مجرای گوارش، اسید معدی را خنثی می‌کنند و سبب تحریک عملکرد حفاظتی مخاط معده نیز می‌شوند. اگر این داروها با دوز بالا و بصورت منظم که برای افزایش قابل توجه pH معده ضروری است، تجویز شوند، احتمال عود زخم‌های پپتیک را به گونه مؤثری کاهش می‌دهند.

۲. آنتاگونیستهای گیرنده H_2 - سایمتیدین و سایر آنتاگونیستهای H_2 (رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین)، تولید اسید معده را به ویژه در شب مهار می‌کنند. این داروها در درمان GERD، بیماری زخم معده و دیسپلازی غیرزخمی و جلوگیری از گاستریت مرتبط با



شکل ۱-۵۹. نمای شماتیک کنترل فیزیولوژیک ترشح یون هیدروژن (اسید) به وسیله سلول‌های پاریتال معده، که به وسیله گاسترین (عملکرد باگیرنده‌های CCK-B/gastrin)، استیل‌کولین (ACh: گیرنده M_3) و هیستامین (گیرنده H_2) تحریک می‌شوند. اسید از خلال غشای مجرای سلول پاریتال به واسطه پمپ پروتون H^+/K^+ ATPase به درون مجرای معده ترشح می‌شود. گاسترین مترشح به توسط سلول‌های G بخش آنتروم معده در پاسخ به پپتیدهای غذایی درون مجرای معده که مستقیماً روی سلول‌های پاریتال اثر می‌کند، ترشح می‌شود و آزادسازی هیستامین را از سلول‌های شبه‌انتروکرومافین (ECL) نیز تحریک می‌کند. عصب واگ نرون‌های پس‌عقد‌های شبکه سلولی رودهای را برای رهاسازی استیل‌کولین (ACh) تحریک می‌کند که روی سلول‌های پاریتال و شبه‌انتروکرومافین اثر می‌کند. در بخش آنتروم معده، رهاسازی پپتید رهاساز گاسترین (GRP) از نرون‌های پس‌عقد‌های مستقیماً رهاسازی گاسترین را افزایش می‌دهد، در حالی که رهاسازی استیل‌کولین (ACh) به طور غیرمستقیم ترشح گاسترین را به واسطه مهار رهاسازی سوماتوستاتین از سلول‌های D بخش آنتروم معده، افزایش می‌دهد. افزایش غلظت درون مجرای H^+ باعث می‌شود سلول‌های D سوماتوستاتین را رها کنند و بنابراین رهاسازی گاسترین از سلول‌های G را مهار می‌کند. CCK: کوله‌سیتوکینین، R: گیرنده.

۳. مهارکننده‌های پمپ پروتون — اومپرازول و سایر مهارکننده‌های پمپ پروتون (اسومپرازول^۱، لانسوپرازول^۲، پانتوپرازول^۳)

استرس در بیماران بسیار بدحال مؤثرند. اگرچه این داروها هنوز به طور گسترده‌ای مورد استفاده هستند، اما استفاده بالینی از آنها توسط سایر مهارکننده‌های مؤثرتر و به همان اندازه ایمن پمپ پروتون جایگزین شده است. آنتاگونیستهای H_2 در فصل ۱۶ به تفصیل توضیح داده شده‌اند.

۵. **میزوپروستول** — میزوپروستول آنالوگ PGE-1 است که سبب افزایش محافظت مخاطی و مهار ترشح اسید می‌شود. این دارو در کاهش خطر زخم در مصرف‌کنندگان داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) مؤثر است اما به علت نیاز به مصرف دوزهای متعدد و عوارض جانبی غیرقابل تحمل (اختلالات گوارشی و اسهال) به سختی تحمل می‌شود. میزوپروستول با جزئیات در فصل ۱۸ توضیح داده شده است.

۶. **بیسموت کلوئیدی** — بیسموت عملکردهای متعددی دارد که از آن جمله می‌توان به تشکیل پوشش محافظ بر بافت زخمی، تحریک مکانیسمهای دفاعی مخاط، اثرات ضد میکروبی مستقیم، و به دام انداختن انترتوکسین‌ها اشاره نمود. بیسموت ساب‌سالیسیلات ترکیب بیسموت و سالیسیلات است که بدون نسخه مصرف می‌شود و از دفعات دفع مدفوع و اسهال عفونی می‌کاهد. بیسموت رنگ مدفوع را سیاه می‌کند.

۷. **آنتی‌بیوتیک‌ها** — عفونت مزمن هلیکوباکتر پیلوری در اکثر افراد مبتلا به زخم پپتیک عودکننده و غیرمرتبط با NSAID دیده می‌شود و ریشه‌کنی این ارگانیسم، احتمال عود زخم را در این بیماران به شدت کاهش می‌دهد. رژیم‌های انتخابی برای درمان این عفونت مشتمل هستند بر یک مهارکننده پمپ پروتون به علاوه یک دوره کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین (یا مترونیدازول در بیماران دارای آلرژی به پنی‌سیلین).

ب) داروهایی که حرکات دستگاه گوارش را افزایش می‌دهند

داروهای پروکینتیک، داروهایی هستند که تحرک دستگاه گوارش فوقانی را تحریک کرده و در موارد گاستروپارزی و تأخیر تخلیه معده پس از جراحی، مؤثرند. به دلیل توانایی این داروها برای افزایش فشار اسفنکتر تحتانی مری، مصرف این داروها در برخی از بیماران مبتلا به GERD مفید می‌باشد. در گذشته، آگونیستهای کولینومیمتیک از جمله بتانکول در

ورابرازول^۱ بازهای ضعیف چربی‌دوستی هستند که پس از انتشار به کانالیکول‌های سلول پاریتال، پروتون‌دار می‌شوند و غلظت آنها به بیش از ۱۰۰۰ برابر می‌رسد. در اینجا این داروها به ترکیباتی تغییر می‌یابند که به طور غیرقابل برگشتی H^+/K^+ ATPase را مهار می‌کنند که ناقلی است که مسؤول تولید اسید معده است. شکل خوراکی این داروها پوشش روده‌ای دارد تا از غیرفعال شدن در معده مصون بمانند. این داروها در کبد به سرعت متابولیزه می‌شوند و نیمه‌عمر ۱ تا ۲ ساعت دارند. با این حال، مدت اثر آنها ۲۴ ساعت است و ممکن است ۳ تا ۴ روز طول بکشد تا حداکثر کارایی ظاهر گردد.

مهارکننده‌های پمپ پروتون در درمان GERD و زخم معده از آنتاگونیستهای H_2 مؤثرتر هستند و در درمان دیسپلازی غیرزخمی و پیشگیری از خونریزی مخاطی مرتبط با استرس به همان میزان مؤثرند. به علاوه، این داروها در درمان سندرم زولینگر-الیسون مفید هستند. عوارض جانبی این داروها نادر است، از جمله اسهال، درد شکمی و سردرد. درمان درازمدت با مهارکننده پمپ پروتون ممکن است به هیپرگاسترینمی بیانجامد. با این حال، هیچ مطالعه‌ای نشان نداده که این داروها احتمال بروز کارسینوئید یا سرطان کولون را افزایش می‌دهند. این داروها ممکن است فراهمی‌زیستی خوراکی ویتامین B_{12} و برخی داروها (مانند دیگوکسین، کتوکونازول) را که برای جذب به محیط اسیدی نیاز دارند، کاهش دهند. بیمارانی که مهارکننده‌های پمپ پروتون مصرف می‌کنند در معرض افزایش خطر عفونت‌های تنفسی و روده‌ای هستند.

۴. **سوکرالفات^۲** — سوکرالفات (آلومینیوم سوکروز سولفات) یک مولکول کوچک و با قابلیت حلالیت کم است که در محیط اسیدی معده، پلیمریزه می‌شود. این پلیمر به بافت آسیب‌دیده متصل می‌شود و یک پوشش محافظت‌کننده را بر روی بستر زخم تشکیل می‌دهد. این دارو می‌تواند التیام زخم پپتیک را تسریع کند و احتمال عود را کاهش دهد. متأسفانه سوکرالفات باید چهار بار در روز تجویز شود. سوکرالفات به حدی نامحلول است که اثرات سیستمیک در پی مصرف خوراکی ملاحظه نمی‌شود؛ سمیت آن بسیار اندک است.

جدول ۱-۵۹. مکانیسم‌های اثر داروهای ملین و چند داروی ملین جدید.

Mechanism	Examples
Bulk-forming	Psyllium, methylcellulose, polycarbophil
Stool-softening	Docusate, glycerin, mineral oil
Osmotic	Magnesium oxide, sorbitol, lactulose, magnesium citrate, sodium phosphate, polyethylene glycol
Stimulant	Aloe, senna, cascara, castor oil, bisacodyl
Chloride channel activator	Lubiprostone Linaclotide (Indirect via cGMP)
Opioid receptor antagonists	Methylnaltrexone, alvimopan

هرچند اندک سوءمصرف کاهش یابد. لوپرامید به شکل یک داروی منفرد عرضه می‌شود. **کائولین** که یک سیلیکات آلومینیوم، منیزیم به طور طبیعی آبرسانی شده است، در ترکیب با **پکتین** که یک کربوهیدرات غیرقابل هضم از سیب می‌باشد در یک محصول بدون نیاز به نسخه در دسترس است که سموم باکتری‌ها و مایعات را جذب می‌کند و در نتیجه باعث کاهش شلی مدفوع می‌شود. اینها می‌توانند باعث یبوست شوند و در جذب سایر داروها اختلال ایجاد کنند. داروهای ضد اسهال ممکن است در بیماران مبتلا به اسهال حاد خفیف تا متوسط به صورت ایمن استفاده شوند. با این حال، این داروها نباید در بیماران با اسهال خونی، تب بالا یا سمیت سیستمیک به علت خطر بدتر شدن بیماری زمینه‌ای به کار بروند.

ث) داروهایی که در سندرم روده تحریک‌پذیر به کار می‌روند

سندرم روده تحریک‌پذیر IBS با حملات برگشت‌پذیر ناراحتی شکمی (درد، نفخ، اتساع یا کرامپ شکمی) به همراه اسهال یا یبوست (یا هر دو) تظاهر می‌یابد. استفاده از تدابیر درمانی به علایم بیمار بستگی دارد و شامل داروهای ضداسهال و ملین و دوزهای پایین ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای به منظور درمان درد شکم (فصل ۳۰) می‌باشد.

GERD و گاستروپارزی به کار می‌رفتند اما دسترسی کافی به انواع دارای عوارض کم، استفاده از آنها را محدود کرده است. نئوستیگمین مهارکننده استیل‌کولین استراژ است که هنوز هم در درمان بیماران مبتلا به اتساع روده بزرگ که در بیمارستان بستری هستند، به کار می‌رود. در فصل ۷ در مورد کولینومیمتیک‌ها توضیح داده شده است.

در دستگاه عصبی روده، دوپامین عملکرد مهاری خود را با مهار تحریک کولینرژیک انقباض عضله صاف اعمال می‌کند. **متوکلوپرامید و دومپریدون**^۱ آنتاگونیست گیرنده D₂ دوپامین هستند که تحرک گوارشی را القا می‌کنند. عملکرد مهارکنندگی گیرنده D₂ توسط این داروها در ناحیه Postrema در مغز در جلوگیری از استفراغ پس از بیهوشی به منظور جراحی و استفراغ القا شده توسط داروهای شیمی‌درمانی سرطان حایز اهمیت است. مصرف طولانی‌مدت متوکلوپرامید سبب علایم پارکینسونیسم، عوارض خارج هرمی و هیپرپرولاکتینمی می‌شود. دومپریدون چون از سد خونی - مغزی رد نمی‌شود، کمتر عوارض CNS ایجاد می‌کند.

اریترومایسین نوعی آنتی‌بیوتیک ماکرولید است (فصل ۴۴) که با تحریک گیرنده‌های موتیلین باعث تحرک دستگاه گوارش می‌شود. این دارو ممکن است در برخی بیماران مبتلا به گاستروپارزی مفید باشد.

پ) ملین‌ها

این داروها حرکات روده را با چند مکانیسم افزایش می‌دهند: اثر محرک بر دیواره روده؛ افزایش حجم مدفوع که انقباض رفلکسی روده را برمی‌انگیزد؛ نرم کردن مدفوع؛ کاهش اصطکاک و لغزنده کردن مسیر عبور مدفوع در رکتوم. نمونه‌هایی از این داروها در جدول ۱-۵۹ ارائه شده است.

ت) داروهای ضداسهال

مؤثرترین داروهای ضداسهال، اوبیوئیدها و مشتقات آنها هستند که حداکثر تأثیر ضداسهال و حداقل تأثیر بر CNS را دارا می‌باشند. مهم‌ترین داروها در گروه اخیر، **دیفنوکسیلات و لوپرامید** هستند؛ این آنالوگ‌های پیریدین، تأثیر ضددرد بسیار ضعیفی دارند. دیفنوکسیلات در ترکیب با آلکالوئیدهای موسکارینی (ازجمله آتروپین) عرضه می‌شود تا احتمال

پس از شیمی‌درمانی به کار می‌رود. این دارو سبب خستگی، گیجی، و اسهال می‌شود. آپریپیتانت به عنوان سوپسترا و مهارکننده CYP3A4 در بسیاری از تداخل‌های دارویی شرکت می‌کند.

حفظ مهارت: آنتاگونیست‌ها و آگونیست‌های 5-HT

(فصل‌های ۱۶ و ۳۰ را ببینید)

آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های انواع گیرنده 5-HT را نام ببرید و کاربردهای بالینی آنها را شرح دهید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

ج) داروهایی که در بیماری التهابی روده به کار می‌روند

۱- آمینوسالicyلات‌ها — داروهای شامل ۵-آمینوسالicyلیک اسید (5-ASA) برای درمان موضعی IBD به کار می‌روند. مکانیسم دقیق عملکرد 5-ASA ناشناخته است اما احتمالاً باعث مهار ساخت پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌های التهابی و تداخل در تولید سیتوکین‌های التهابی می‌شود. 5-ASA، که عموماً به عنوان مسالامین شناخته می‌شود، از روده کوچک سریعاً جذب می‌شود ولی جذب آن از روده بزرگ خیلی کند است. ترکیبات پوشش‌دار اختصاصی 5-ASA (پنتاسا^۱، آساکول^۳، لیالدا^۴) 5-ASA را به روده قسمت‌های مختلف بزرگ و کوچک حمل می‌کنند (شکل ۲-۵۹). بالسالازید^۵، اولسالازین^۶ و سولفاسالازین شامل پیوند 5-ASA با یک پیوند آزو (N=N) به یک جزء بی‌اثر، مولکول 5-ASA دیگر یا سالفاپیریدین می‌باشد. ساختار آزو در روده کوچک به طور ناچیزی جذب می‌شود. سولفاسالازین (ترکیب 5-ASA و سولفاپیریدین) عوارض جانبی بیشتری از سایر داروهای 5-ASA دارد که به خاطر جذب سیستمیک سولفاپیریدین است. این اثرات وابسته به دوز هستند و شامل تهوع، اختلالات گوارشی، سردرد، درد مفاصل، دردهای عضلانی، سرکوب مغز استخوان، سستی و واکنش‌های شدید

داروهای آنتی‌کولینرژیک از جمله دی‌سیکلومین و هیوسیامین به عنوان داروهای ضداسپاسم به منظور کاهش درد شکم به کار می‌روند اما تأثیر آنها به خوبی اثبات نشده است. آلواسترون، آنتاگونیست پر قدرت 5-HT₃ است که در زنان مبتلا به IBS شدید به همراه اسهال، به کار می‌رود. آلواسترون سبب یبوست شده و عوارض نادر آن از جمله یبوست شدید نیازمند بستری شدن یا جراحی و موارد بسیار نادر کولیت ایسکمیک قابل ذکر است. به همین دلیل، استفاده از آن محدود است. لوبی پروستون^۱، یک میلین است که می‌تواند کانال‌های کلرید نوع ۲ را در روده باریک فعال کند و استفاده از آن برای درمان زنان مبتلا به IBS با یبوست شدید، تأیید شده است. لیناکلوتید (linaclotide) اثر درمانی مشابه دارد اما غیرمستقیم‌تر عمل می‌کند به گوانیل سیکلاز - C در سطح اپی‌تلیالی لومینال روده اتصال می‌یابد و آن را فعال می‌کند و منجر به افزایش cGMP داخل و خارج سلولی می‌شود که به نوبه خود منجر به فعال شدن کانال‌های کلر نوع ۲ می‌شود.

ج) داروهای ضد استفراغ

داروهای مختلفی در پیشگیری و درمان استفراغ بویژه استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر هستند. علاوه بر متوکلوپرامید و سایر آنتاگونیست‌های گیرنده D₂ دوپامین، داروهای ضد استفراغ مؤثر داروهای دارای فعالیت مهارکنندگی H₁ هیستامین (فصل ۱۶) از جمله دیفن‌هیدرامین و فنوتیازین‌های متعدد (فصل ۲۹)، داروهای آنتی‌موسکارینی از جمله اسکوپولامین (فصل ۸)، کورتیکواستروئید دگزامتازون (فصل ۳۹)، و آگونیست‌های گیرنده کانابینوئید از جمله درونابینول و نایلون (فصل ۳۲) می‌باشند. آنتاگونیست‌های 5-HT₃ (فصل ۱۶)، اوندانسترون، گرانیسترون، دولاسترون و پالونوسترون در جلوگیری از تهوع و استفراغ پس از بیهوشی عمومی و بیماران تحت شیمی‌درمانی مؤثرند. آپریپیتانت، یک داروی ضد تهوع جدید است که آنتاگونیست گیرنده نوروکینین - ۱ (NK1) در ناحیه postrema دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد و توسط ماده P و سایر تاکیکینین‌ها (فصل ۱۷) فعال می‌شود. آپریپیتانت برای استفاده ترکیبی با سایر ضد استفراغ‌ها به منظور جلوگیری از تهوع و استفراغ

1- Lubiprostone

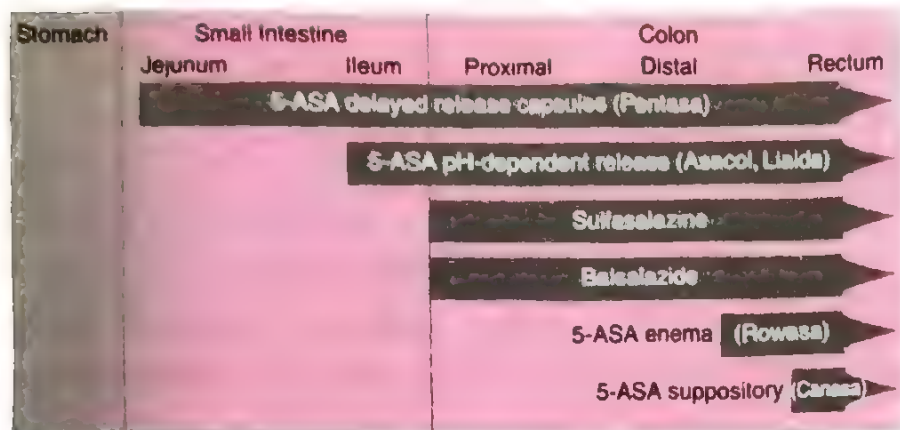
2- Pentasa

3- Asacol

4- Lialda

5- Balsalazide

6- Olsalazine



شکل ۲-۵۹. محل‌های رهاسازی 5-ASA (از ترکیبات مختلف) در روده کوچک و بزرگ.

۵۵)، داروهای ضد فاکتور نکروز توموری (TNF) (مانند انفلیکسیماب، آدالیموماب فصل ۳۶ و ۵۵) می‌باشند. ناتالیزاماب^۱ یک آنتی‌بادی تک‌دومانی انسانی است که اینترگرین‌ها را در لکوسیت‌های در حال چرخش در جریان خون مهار می‌کند. به علت احتمال همراهی مصرف ناتالیزوماب با لکوانسفالوپاتی چندکانونی، استفاده از آن به بیماران مبتلا به بیماری کرون شدید و مقاوم به درمان محدود شده است.

ح) آنزیم‌های لوزالمعده

در استئاتوره، کاهش جذب چربی همراه با افزایش دفع چربی در مدفوع روی می‌دهد که ناشی از ترشح ناکافی لیپاز لوزالمعده است. اختلال جذب چربی می‌تواند به میزان زیادی با تجویز خوراکی لیپاز لوزالمعده (پانکرلیپاز^۲ یا پانکراتین) که از خوک به دست می‌آید، برطرف شود. لیپاز پانکراس در pH کمتر از ۴ غیرفعال می‌شود و باید در کپسول‌های با پوشش روده‌ای خورده شود، مگر اینکه pH با تجویز آنتی‌اسید یا داروهای کاهنده ترشح اسید، بالا رود.

خ) داروهایی که ساخت سنگ‌های صفراوی را متوقف می‌کنند

ساخت سنگ‌های صفراوی کلسترولی با اورسودیول (که مشتق اسید صفراوی است) مهار می‌شود. این دارو محتوای

Disease severity	Therapy	Responsiveness to therapy
Severe	Surgery Natalizumab Cyclosporine TNF antagonists Intravenous corticosteroids	Refractory
Moderate	TNF antagonists Oral corticosteroids Methotrexate Azathioprine / 6-Mercaptopurine	
	Budesonide (Ileitis) Topical corticosteroids (proctitis) Antibiotics 5-Aminosalicylates	Responsive

شکل ۳-۵۹. راهبرد درمانی هر می‌شکل بیماری التهابی روده. انتخاب درمان براساس شدت بیماری و پاسخ‌دهی به درمان پیش‌بینی شده است. داروهای پایین هرم کمتر مؤثرند اما عوارض جانبی جدی کمتری دارند. TNF: فاکتور نکروز توموری.

بیش حساسیتی می‌باشد. دیگر آمینوسالسیلات‌ها که حاوی سولفایریدین نیستند، بهتر تحمل می‌شوند.

۲- سایر داروها - سایر داروهای مورد استفاده در درمان کولیت اولسراتیو و بیماری کرون (شکل ۳-۵۹) شامل آنتی‌بیوتیک‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها مانند بودزوناید (فصل ۳۹ و ۵۵)، آنتی‌متابولیت‌های سرکوبگر ایمنی (مانند آزاتیوپرین، ۶-مرکاپتوپورین، متوترکسات؛ فصل ۵۴ و

1- Natalizumab

2- Pancrelipase

کلسترول صفرا را با کاهش ترشح کلسترول کبدی و سایر تأثیرات روی غشاهای مجاری‌دار سلول‌های کبدی، پایین می‌آورد. سمیت ناشی از دارو شایع نمی‌باشد.

سوالات

۱. یک زن ۵۵ ساله که از ۴۰ سال پیش به دیابت وابسته به انسولین مبتلا می‌باشد، از نفخ شدید و ناراحتی شکمی (بویژه بعد از مصرف غذا) شکایت دارد. تشخیص گاستروپارزی دیابتی تأیید می‌شود. کدام دارو می‌تواند به این بیمار کمک کند؟

الف) آلسترون

ب) سایمتیدین

ج) لوپرامید

د) متوکلوپرامید

ه) سوکرافات

۲. یک بیمار که به علت ابتلا به فشارخون بالا و آنژین قلبی، که باید وراپامیل مصرف می‌کند، به یبوست شدید دچار شده است. کدام دارو به عنوان یک ملین اسموتیک در این بیمار مؤثر است؟

الف) هیدروکسید آلومینیوم

ب) دیفنوکسیلات

ج) هیدروکسید منیزیم

د) متوکلوپرامید

ه) رانی‌تیدین

۳. یک مرد ۴۰ ساله با درد سوزشی قفسه‌سینه شدید که به گردن انتشار دارد به اورژانس مراجعه کرده است. الکتروکاردیوگرام وی طبیعی است و تروپونین نیز منفی است. تشخیص GERD داده شد و بیمار با تجویز یک دارو که اسید معده را مهار می‌کند به منزل فرستاده شد. کدام داروی زیر به صورت غیرقابل برگشت $H^+/K^+ATPase$ را در سلولهای پاریتال مهار می‌کند؟

الف) سایمتیدین

ب) دیفنوکسیلات

ج) اسومپرازول

د) متوکلوپرامید

ه) سولفاسالازین

۴. کدام یک از داروهای زیر در درمان بیماری التهابی روده

مفید است؟

الف) دیفن‌هیدرامین

ب) دیفنوکسیلات

ج) مسالامین

د) اوندانسترون

ه) اورسودیول

۵. یک زن ۳۴ ساله مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر به همراه اسهال به درمان‌های حمایتی پاسخ نداده است. علی‌رغم خطر اندک یبوست شدید و کولیت ایسکمیک، بیمار تصمیم به مصرف آلسترون می‌گیرد. این دارو:

الف) آنتاگونیست گیرنده $5-HT_3$ است.

ب) آگونیست گیرنده $5-HT_4$ است.

ج) آنتاگونیست گیرنده D_2 است.

د) آنتاگونیست گیرنده NK_1 است.

ه) آنتاگونیست گیرنده موسکارینی است.

۶. در راه امتحان دچار حمله اسهال می‌شوید. کدام یک از داروهای زیر را علی‌رغم آن که قرابت شیمیایی با پیریدین که مسکن قوی ضددرد است، می‌توانید بدون نسخه از داروخانه تهیه کنید؟

الف) هیدروکسید آلومینیوم

ب) دیفنوکسیلات

ج) لوپرامید

د) هیدروکسید منیزیم

ه) متوکلوپرامید

۷. یک مرد ۴۵ ساله مبتلا به زخم دوازدهه با ترکیبی از داروها به منظور التیام آسیب مخاطی و ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری روده‌ای تحت درمان است. یک داروی ضدباکتریایی که برای ریشه‌کن نمودن هلیکوباکتر پیلوری روده‌ای به کار می‌رود، کدام است؟

الف) سفازولین

ب) سیپروفلوکساسین

ج) کلاریترومایسین

د) کلیندامایسین

ه) وانکومایسین

۸. در یک بیمار به دلیل کارسینوم متاستاتیک، شیمی‌درمانی انجام شده است. کدام دارو برای پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر نیست؟

الف) لوودوپا (ب) متوترکسات
ج) میزوپروستول (د) اوندانسترون
ه) سوکرالفات

در رابطه با سؤالات ۹ تا ۱۰: بهترین گزینه را انتخاب کنید.

الف) هیدروکسید آلومینیوم
ب) بالسالازید
ج) روغن کرچک
د) سایمتیدین
ه) دکزامتازون
و) متوترکسات
ز) متوکلوپرامید
ح) روغن معدنی
ط) اومپرازول
ی) لیناکلوتید
ک) پانکرلیاز
ل) سوکرالفات

- که در مجرای سلول پاریتال، خودبه‌خود به سولفونامید تبدیل می‌شود و پمپ پروتون را به شکل برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.
۴. مسالامین شکلی از آمینوسالسیلات است که ۵-آمینوسالسیلیک اسید را در روده بزرگ آزاد می‌کند و اثر ضدالتهابی موضعی دارد که در درمان بیماری التهابی روده مؤثر است. پاسخ گزینه "ج" است.
۵. سروتونین نقش تنظیم‌کننده اصلی در دستگاه عصبی روده دارد و آلوسترون که آنتاگونیست قوی گیرنده 5-HT₃ است در درمان زنان مبتلا به IBS که اسهال نیز دارند، مؤثر است. پاسخ گزینه "الف" است.
۶. هیدروکسید آلومینیوم یبوست‌زا است، ولی آنالوگ میریدین نیست؛ هیدروکسید منیزیم یک ملین قوی است. دو داروی ضداسهال - دیفنوکیلات و لوپرامید - آنالوگ‌های اویوئیدها هستند. لوپرامید بدون نسخه در دسترس است؛ دیفنوکیلات در ترکیب با آلکالوئیدهای آتروپین تجویز می‌شود محصولات آن (لوموتیل، غیره)، به نسخه نیاز دارد. پاسخ گزینه "ج" است.
۷. کلاریترومایسین آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی است که به طور شایع در رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی به منظور درمان زخم دوازدهه به علت هلیکوباکتر پیلوری مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنتی‌بیوتیک‌های دیگری که مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارتند از: آموکسی‌سیلین، تتراسیکلین و مترونیدازول. بیسموت عملکرد ضد میکروبی نیز دارد. پاسخ گزینه "ج" است.
۸. آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₃ در پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی که می‌تواند محدودکننده دوز شیمی‌درمانی باشد مؤثرند. پاسخ گزینه "د" است.
۹. لیناکلوتید برای درمان یبوست مزمن و IBS با ارجحیت یبوست تأیید شده است. لیناکلوتید گوانیلیل سیکلاز C واقع بر روی سطح اپی‌تلیال لومینال روده را فعال می‌کند که منجر به فعال شدن CTFR و در نهایت افزایش ترشح کلر و تسریع ترانزیت روده می‌گردد. پاسخ گزینه "ی" است.
۱۰. سوکرالفات یک مولکول کوچک است که در اسید معده پلیمریزه می‌شود و غشای محافظتی بر بستر زخم تشکیل می‌دهد. پاسخ گزینه "ل" است.

۹. کدام دارو ترشح کلر به درون لومن روده را تحریک می‌کند و برای سندرم روده تحریک‌پذیر به کار می‌رود؟
۱۰. این مولکول کوچک در اسید معده پلیمریزه می‌شود و بستر زخم را می‌پوشاند. در نتیجه، سرعت التیام افزایش و علائم بالینی کاهش می‌یابد.

پاسخ‌ها

۱. در میان داروهای این فهرست، فقط متوکلوپرامید پیش‌برنده حرکات دستگاه گوارش است. پاسخ گزینه "د" است.
۲. در فردی که یک داروی شل‌کننده عضله صاف (مانند وراپامیل) مصرف می‌کند، مناسب‌ترین ملین، دارویی است که دستگاه گوارش را به شکل خفیفی تحریک می‌کند. هیدروکسید منیزیم با حفظ آب در روده، حجم مدفوع را افزایش می‌دهد و انقباضات بیشتر را تحریک می‌کند. یک کمک مفید منیزیوم است که باعث افزایش حجم مدفوع می‌شود و آلومینیوم مدفوع را سفت می‌کند. پاسخ گزینه "ج" است.
۳. اسومپرازول، ایزومر (S) اومپرازول، یک پیش‌دارو است

پاسخ حفظ مهارت: آنتاگونیست‌ها و آگونیست‌های 5-HT

(فصل‌های ۱۶ و ۳۰ را ببینید)

تنها آگونیست‌های سروتونین که در ایالات متحده به کار می‌روند، آگونیست‌های انتظایی $5-HT_{1D}$ (نظیر سوماتریپتان) هستند (فصل ۱۶). این داروها در میگرن تجویز می‌شوند. آگالوتیدهای ارکوت، آگونیست‌های نسبی گیرنده‌های مطلق $5-HT$ هستند و این داروها هم در میگرن و سایر اختلالات به کار می‌روند. چندین داروی ضدافسردگی، مهارکننده‌های انتظایی بازجذب سروتونین در نورون‌ها هستند (فصل ۳۰). آنتاگونیست‌های سروتونین عبارتند از: مهارکننده‌های $5-HT_2$ نظیر سیپروهپتازین (که یک مهارکننده H_1 نیز هست) و فنوکسیبنزامین (که یک مهارکننده آلفا نیز هست) و چند داروی ضد ساینوز آریتمیک (مانند الانزاپین، آریپیپرازول، فصل ۲۹) که تمایل بالایی به گیرنده‌های HT_{2A} دارند. سیپروهپتازین برای هارش و گاه برای تومور کارسینوئید تجویز می‌شود. فنوکسیبنزامین برای تومور کارسینوئید و فنوکروموسیتوم به کار می‌رود. لوندانسترون (و داروهای مشابه) گیرنده‌های $5-HT_3$ را مهار می‌کنند. این داروها در پیشگیری از تهوع و استفراغ متعاقب جراحی و شیمی‌درمانی سرطان بسیار مؤثر هستند.

تفاوت‌های دارویی

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- پنج گروه دارویی را برای درمان زخم پپتیک نام ببرید.
- مکانیسم اثر اومپرازول و داروهای وابسته را شرح دهید.
- هفت گروه دارویی را برای پیشگیری از استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی نام ببرید و گیرنده‌های مربوط به هر یک را بیان کنید.
- مکانیسم اثر، کاربردهای بالینی و عوارض جانبی متوکلوپرامید را توضیح دهید.
- دو داروی ضداسهال و چهار داروی ملین با مکانیسم‌های متفاوت را نام ببرید.
- داروهایی را که در درمان بیماری التهابی روده به کار می‌روند، نام ببرید.

جدول خلاصه دارویی: داروهای مربوط به دستگاه گوارش

نیزگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	داروهای کوکتیک	عوارض و تداخلات دارویی
---------	-------------	------------------	----------------	------------------------

داروهای مؤثر در بیماری اسید پپتیک

مهارکننده‌های پمپ پروتون	مهار غیرقابل برگشت $H^+/K^+ ATPase$	زخم پپتیک، ریفلاکس معده به مری، گاستریت اروزو	نیمه عمرها بسیار کوتاه‌تر از طول مدت اثر	میزان عوارض پایین، کاهش اسید معده ممکن است جذب برخی داروها را کاهش و برخی را افزایش دهد.
--------------------------	-------------------------------------	---	--	--

سایر مهارکننده‌های پمپ پروتون: اسومپرازول، لانزوپرازول، پنتوپرازول، رابپرازول، دکس لانزوپرازول مسدودکننده‌های گیرنده H_2 : سایمتیدین، فاموتیدین، نizatیدین، رانیتیدین ترشح اسید شبانه را کم می‌کنند، اما کمتر از مهارکننده‌های پمپ پروتون، روی ترشح تحریک شده مؤثرند؛ خیلی بی‌خطر، موجود بدون نسخه. فقط سایمتیدین و نه دیگر مهارکننده‌های H_2 ، یک عامل آنتی‌آندروژن ضعیف و یک مهارکننده قوی آنزیم‌های P450 است.

سوکرالفات: در محل آسیب بافتی پلی‌مریزه می‌شود و از آسیب بعدی جلوگیری می‌کند. بسیار نامحلول بدون عوارض جانبی سیستمیک، باید ۴ بار در روز تجویز شود.

ضد اسیدها: داروهای بدون نسخه در دسترس عموم مردم برای کاهش سوزش سردل؛ به اندازه مهارکننده‌های پمپ پروتون و مهارکننده‌های H_2 مؤثر نیستند.

داروهای محرک گوارشی

متوکلوپرامید	مهارکننده گیرنده D_2 : افزایش تخلیه معده و حرکت روده	فلج معده (مثلاً در دیابت) ضد تهوع	تجویز خوراکی و تزریقی	علائم پارکینسون به علت مهارگیرنده‌های D_2 سیستم اعصاب مرکزی
--------------	--	-----------------------------------	-----------------------	---

دومپریدون: مانند متوکلوپرامید اما با عوارض CNS کمتر، در ایالات متحده موجود نیست.

کولینومیمتیک‌ها: نتوستیگمین برای انسداد کاذب کولون در بیماران بستری به کار می‌رود.

ماکرولیدها: اریترومايسين در گاستروپارزی مؤثر است اما نسبت به اثرات آن تحمل ایجاد می‌شود.

جدول خلاصه دارویی: داروهای مربوط به دستگاه گوارش (ادامه)

نیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
ملین‌ها				
هیدروکسید منیزیم، سایر قندها و نمک‌های غیر قابل جذب	عوامل اسموتیک حجم آب مدفوع را افزایش می‌دهند.	یبوست ساده، آمادگی روده جهت اندوسکوپی (به ویژه محلول‌های PEG)	خوراکی	منیزیم ممکن است جذب شود و باعث اختلال در کلیه شود.
<p>حجم دهنده‌ها: متیل سلولز، پسیلیوم و غیره؛ حجم مواد دفعی را افزایش می‌دهند، تخلیه روده را تحریک می‌کنند.</p> <p>سورفاکتانت‌های مدفوع: دوکازات، روغن معدنی؛ لغزنده کردن مدفوع و تسهیل عبور مواد دفعی</p> <p>محرک‌ها: سنا، کاسکارا؛ تحریک فعالیت روده، ممکن است باعث درد شکم شود.</p> <p>فعال‌کننده‌های کانال کلرید: لویی پروستون، پروستانتیک اسید؛ باعث تحریک ترشح کلر به داخل مجرای روده می‌شود و حجم آب را افزایش می‌دهند.</p> <p>لیناکلوئید، آگونیست گوانیل سیکلاز C، ترشح کلر را با CFTR تحریک می‌کند.</p> <p>آنتاگونیست‌های گیرنده اپیوئید: آلویموآن، متیل‌نالتروکسان؛ گیرنده‌های μ اپیوئیدی روده را مهار می‌کنند ولی وارد CNS نمی‌شوند، پس اثر ضد درد آنها حفظ می‌شود.</p>				

داروهای ضد اسهال

لوپرامید	فعال‌سازی گیرنده‌های اوپیوئیدی μ در سیستم عصبی روده‌ای و کاهش حرکت روده با اثرات اندک بر CNS	غیراختصاصی، اسهال غیر عفونی	خوراکی	کرامپ شکمی خفیف اما اثرات اندک بر CNS
<p>دیفنوکیلات: مانند لوپرامید، اما دوز بالای آن می‌تواند سمیت و اثرات اوپیوئیدی بر CNS داشته باشد.</p> <p>ترکیبات بیسموت کولوئیدی: نمک‌های سیترات و سالیسیلات از آن بصورت داروهای بدون نسخه در دسترس هستند؛ در درمان اسهال مسافرتین بدلیل ورود سموم به بدن مؤثر است.</p> <p>کائولین + پکتین: فرآورده‌های جذب‌کننده که بصورت بدون نسخه در دسترس هستند.</p>				

داروهای مؤثر بر سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)

آلوسترون	آنتاگونیست قوی و طولانی‌اثر $5-HT_3$ کاهش فعالیت عضلات صاف سیستم گوارشی	سندرم روده تحریک‌پذیر با اسهال شدید غالب در خانم‌ها	تجویز خوراکی	نادر اما جدی، یبوست؛ کولیت ایسکمیک، انفارکتوس روده‌ای
<p>آنتی‌کولینرژیک‌ها: عملکرد غیرانتخابی روی فعالیت گوارشی، همراه با عوارض آنتی‌موسکارینی تیبیک</p> <p>فعال‌کننده کانال کلریدی: لویی پروستون، مؤثر در IBS، یبوست غالب در خانم‌ها</p>				

جدول خلاصه دارویی: داروهای مربوط به دستگاه گوارش (ادامه)

زیرگروه	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک	عوارض و تداخلات دارویی
---------	-------------	------------------	---------------	------------------------

داروهای ضد اسهال

آنتاگونیست 5-HT ₃ (اندانسترون)	مهار 5-HT ₃ در دستگاه گوارش و سیستم اعصاب مرکزی	پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی یا پس از عمل	تجویز خوراکی و تزریقی	احتمالاً عبور کنند از کولون
---	--	--	-----------------------	-----------------------------

سایر آنتاگونیست‌های 5-HT₃: دولاسترون، گرانسترون، پالونسترون: فصل ۱۶

کورتیکواستروئیدها: مکانیسم ناشناخته اما مؤثر در معجون‌های ضد استفراغ وریدی: فصل ۳۹

آنتی‌موسکارینیک (مانند اسکوپولامین): مؤثر در استفراغ ناشی از بیماری حرکت: فصل ۸

فنتیازین‌ها: عمدتاً از طریق مهار گیرنده‌های D₂ و موسکارینی اثر می‌کند: فصل ۲۹

کانابینوئیدها (شبه حشیش‌ها): درونابینول برای تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی در دسترس است، اما همراه با اثرات ماری‌جوانا در CNS: فصل ۳۲

اپریتانت: یک آنتاگونیست نوروکینین - ۱ که برای استفاده در تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی موجود است - همراهی با خستگی، سرگیجه، اسهال و تداخلات P450

داروهای مؤثر بر بیماری التهابی روده (IBD)

مسالامین (۵) - آمینوسالیسیلات	مکانیسم نامشخص، ممکن است مهار واسطه‌های التهابی ایکوزانوئید باشد	موارد خفیف تا شدید کرون و کولیت اولسراتیو	فرمولاسیون‌های گوناگون طراحی شده برای حمل دارو به ایلئوم دیستال و کولون	کم عارضه یا بدون عارضه
-------------------------------	--	---	---	------------------------

ترکیبات آزو: بالاسالازید، آلسالازین، سولفاسالازین، آنزیم‌های آزو ردوکتاز باکتریایی کولونی ۵- آمینوسالیسیلات را در کولون رها می‌کنند. سولفاسالازین می‌تواند باعث سمیت سولفونامیدی به علت جذب بخش سولفاپیریدین آن شود.

گلوکوکورتیکوئیدها: فصل ۳۹ و ۵۵

ضد متابولیت‌های سرکوبگر ایمنی: فصل ۵۴ و ۵۵

داروهای ضد TNF: فصل ۳۶ و ۵۵

ناتالیزاماب: آنتی‌بادی که اینتگرین‌های لکوسیتی را مهار می‌کند، ممکن است باعث لکوانسفالوپاتی چندکانونی شود.

مکمل‌های لوزالمعده

پانکریلیاز	جایگزینی آنزیم‌های لوزالمعده حیوانی برای هضم بهتر چربی‌ها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها	نارسایی لوزالمعده به خاطر بیماری سیستمیک فیبروز، پانکراتیت (التهاب لوزالمعده) برداشتن لوزالمعده	با هر وعده غذا میل می‌شود.	ممکن است احتمال تقرس را بالا ببرد
------------	---	---	----------------------------	-----------------------------------

پانکراتین: شبیه عصاره پانکراسی اما با قدرت خیلی کمتر، به ندرت استفاده می‌شود.

درمان اسید صفراوی برای سنگ صفراوی

اورسودیول	ترشح کلسترول صفرا را کاهش می‌دهد.	سنگ صفرا در بیمارانی که مایل یا قادر به جراحی نیستند.	خوراکی	کم عارضه یا بدون عارضه
-----------	-----------------------------------	---	--------	------------------------

فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌های غذایی

ناراحتی گوارشی ممکن است روی دهد که گاه با سرگیجه یا سردرد همراه است. برخی فرآورده‌ها مقدار زیادی الکل دارند، اما تداخلات دارویی گزارش نشده است.

ب) افدرا^۵ (ماهوانگ^۶)

۱. ماهیت — این فرآورده از عصاره گیاهان مختلف متعلق به جنس افدرا به دست می‌آید که مهم‌ترین ترکیبات شیمیایی آن، افدرین و پسودوافدرین هستند (فصل ۹). در ایالات متحده، افدرین با ارائه نسخه و پسودوافدرین، به عنوان داروی ضداحتقان، بدون نیاز به نسخه در دسترس است. در ایالات متحده، FDA عرضه مکمل‌های غذایی حاوی آلکالوئیدهای افدرین را ممنوع کرده است، زیرا عوارض قلبی-عروقی دارد. این ممنوعیت شامل فرآورده‌های گیاهی چینی نمی‌باشد.

۲. فارماکولوژی — مصرف فرآورده‌های افدرا، اثرات افدرین و پسودوافدرین را ایجاد می‌کند، یعنی نوراپی نفرین از پایانه‌های عصبی سمپاتیک آزاد می‌شود (فصل ۹). افدرین علاوه بر تأثیر ضداحتقان بینی، عروق را منقبض می‌کند. فرآورده‌های گیاهی افدرا معمولاً در درمان اختلالات تنفسی (از جمله برونشیت و آسم) و به عنوان محرک خفیف CNS به کار می‌روند. علاوه بر این موارد، افدرا در طب چینی، برای رفع علائم سرماخوردگی و آنفلوآنزا، دیورز و درد مفاصل

۱. سازنده‌ها واژه‌ی دارو را با مکمل غذایی جایگزین کرده‌اند تا از مشکلات قانونی اجتناب کنند.

2- over-the-counter drugs

3- alternative medicine

5- Ephedra

4- Echinacea

6- Ma Huang

مکمل‌های غذایی^۱ که شامل موادی می‌شوند که به نام داروهای گیاهی شناخته می‌شوند، بدون نسخه در دسترس هستند و برخلاف داروهای OTC^۲، بیشتر به عنوان مکمل‌های غذایی تلقی می‌شوند. لذا FDA یا مؤسسه دیگری بر کارایی یا ایمنی آنها نظارت نمی‌کند و مقررات محدودی در رابطه با خلوص، تنوع در قدرت، یا هویت شیمیایی تمام مواد موجود در یک فرآورده گیاهی وضع شده است. همچنین مکمل‌های غذایی غیرگیاهی خالص مانند دهیدرواپی‌آندروسترون (DHEA) و ملاتونین به طور گسترده در "طب جایگزین"^۳ مصرف شده است. هنوز مطالعات کافی در رابطه با کارایی فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌های غذایی انجام نشده است. خلاصه فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌های غذایی در جدول ۱-۶۰ ارائه شده است.

فرآورده‌های گیاهی

الف) اکیناسه^۴

۱. ماهیت — برگ و ریشه گونه‌های اکیناسه (مانند *E. purpurea*) حاوی فلاونوئیدها، پلی‌استیلن‌ها و کافئویل می‌باشد.

۲. فارماکولوژی — مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که اکیناسه، تولید سیتوکین‌ها را افزایش می‌دهد و یک ویژگی ضدالتهاب دارد. برخی مدارک مبنی بر تأثیر عصاره تازه قسمت‌های هوایی *E. purpurea* در درمان سرماخوردگی در مراحل اولیه وجود دارد.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — طعم ناخوشایند و

واژه‌های کلیدی

طب جایگزین	درمان‌هایی که اصولاً در جامعه پزشکی به عنوان یک راهبرد درمانی استاندارد یا قراردادی شناخته نمی‌شوند.
کارآزمایی بالینی	نوعی کارآزمایی بالینی که گروه‌هایی از افرادی را که تحت درمان هستند به طور دقیق با گروهی که تحت درمان نیستند مقایسه می‌کند. در فصل ۵ کارآزمایی بالینی با جزئیات بیشتری شرح داده شده است.
شاهددار	گیاهان یا محصولات گیاهی که در حفظ سلامتی مورد استفاده قرار می‌گیرند.
طب گیاهی	ماده‌ای که به منظور ارتقای سلامت به رژیم افزوده می‌شود و معمولاً دارای مکمل‌هایی از جمله ویتامین، مواد معدنی، اسیدهای آمینه و آنزیم است.
مکمل‌های تغذیه‌ای	یک درمان غیرفعال است که در مقاصد تحقیقاتی مورد استفاده قرار می‌گیرد.
دارونما	

جدول ۱-۶۰ کارآزمایی بالینی داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی.

Botanical or Nutritional Supplement	Common Intended Use
Echinacea	Decrease duration and intensity of cold symptoms
Ephedra (ma huang)	Treatment of respiratory ailments such as bronchitis and asthma, and as a CNS stimulant
Garlic	For cholesterol lowering and atherosclerosis
Ginkgo	Treatment of intermittent claudication, and cerebral insufficiency and dementia
Ginseng	Improvement of physical and mental performance
Milk thistle	Limitation of hepatic injury and as an antidote to <i>Amanita</i> mushroom poisoning
Saw palmetto	Improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia
St. John's wort	Treatment of mild to moderate depression
Coenzyme Q10	Improvement of ischemic heart disease and for Parkinson's disease
Glucosamine	Reduction of pain associated with osteoarthritis (sulfate formulation)
Melatonin	Decrease jet lag symptoms and as a sleep aid

اختلالات اضطرابی، پرخوری عصبی، آریتمی‌های قلبی، دیابت، نارسایی قلبی، فشارخون بالا، گلوکوم، هیپرتیروئیدی، و بارداری. اقدرین یک باز ضعیف است و لذا در موارد مسمومیت، اسیدی کردن ادرار، دفع کلیوی را افزایش می‌دهد.

پ) سیر^۱

۱. ماهیت — سیر (*Allium sativum*) حاوی تیوسولفینات‌های آلی می‌باشد. له کردن سیر، آنزیم‌هایی را فعال می‌کند که آلیسین را از تیوسولفینات‌ها آزاد می‌سازد (آلیسین^۲ مسئول بوی خاص سیر است).

۲. فارماکولوژی — اثرات آلیسین در مطالعات آزمایشگاهی عبارتند از: مهار HMG-CoA ردوکتاز و ACE، مهار تجمع پلاکت‌ها، اثر فیبرینولیتیک، افزایش NO، تأثیر ضد میکروبی و کاهش فعالیت مواد سرطان‌زا. برخی مدارک از مطالعات بالینی در دسترس است که نشان می‌دهد سیر در کاهش کلسترول تام از دارونما مؤثرتر می‌باشد، اگرچه یک مطالعه در بالغین با LDL بالا نتوانست شواهدی از تأثیر کاهنده LDL در سیر بیابد. یک مطالعه تصادفی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر پیشرفته نشان داد که در این بیماران تشکیل پلاک کاهش یافته، اما نتایج (مانند مرگ، سکته و حمله قلبی) مورد مطالعه قرار نگرفتند.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — تهوع، افت فشارخون و واکنش‌های آلرژیک ممکن است روی دهد. به دلیل

تجویز می‌شود. مکمل‌های غذایی حاوی آلکالوئیدهای اقدرین به طور گسترده برای کاهش وزن و افزایش کارایی ورزشکاران استفاده شده است.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — عوارض جانبی مربوط به اقدرین هستند، از جمله سرگیجه، بی‌خوابی، بی‌اشتهایی، برافروختگی، طپش قلب، تاکیکاردی و احتباس ادرار. مصرف دوز بالای افدرال به افزایش شدید فشارخون، آریتمی‌های قلبی و سایکوز سمی می‌انجامد. موارد منع مصرف عبارتند از:

احتمال اثر ضدپلاکت، مصرف در افراد تحت درمان با داروهای ضدانعقاد یا ضدپلاکت، باید با احتیاط باشد.

ت) درخت معبد^۱

۱. ماهیت — برگ گیاه *Ginkgo biloba* حاوی گلیکوزیدهای فلاوون و ترپنوییدها^۲ می‌باشد.

۲. فارماکولوژی — این فرآورده در آزمایشگاه آنتی‌اکسیدان، جاذب رادیکال‌های آزاد و افزایش‌دهنده NO می‌باشد. در حیوانات، کاهش ویسکوزیته خون و تغییر در ناقل‌های عصبی CNS مشاهده شده است. در مطالعات بالینی، این فرآورده در لنگش متناوب مؤثر بوده و شاخص‌های استرس اکسیداتیو را در بای‌پس کرونر کاهش داده است. اگرچه در برخی مطالعات، این فرآورده در دمانس تا حدودی مؤثر بوده است اما تأثیرات آن قابل پیش‌بینی نیست و احتمالاً ویژگی بالینی بارزی ندارد. یک مطالعه در بررسی درخت معبد برای پیشگیری از زوال عقلی پس از ۶ سال درمان، سودمندی بارزی را نشان نداد.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — عوارض گوارشی، اضطراب، بی‌خوابی و سردرد روی می‌دهد به دلیل احتمال اثر ضدپلاکت، مصرف در افراد تحت درمان با داروهای ضدپلاکت یا ضدانعقاد، باید با احتیاط باشد. این گیاه ممکن است زمینه‌ساز تشنج باشد و نباید در افراد دارای سابقه تشنج تجویز شود.

ث) زنجبیل^۳

۱. ماهیت — اکثر فرآورده‌های زنجبیل از گیاهان متعلق به جنس *Panax* به دست می‌آیند که حاوی چندین گلیکوزید تریتروپنویید ساپونین هستند. زنجبیل سبیری یا برزلی فاقد این ترکیبات شیمیایی است.

۲. فارماکولوژی — زنجبیل به منظور بهبود کارایی جسمی و روانی عرضه شده، اما شواهد بالینی اندکی به نفع آن وجود دارد. برخی مدارک وجود دارند که زنجبیل ممکن است در پیشگیری از سرماخوردگی و پایین آوردن قند خون پس از غذا مؤثر باشد.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — اثرات استروژنی عبارتند از: درد پستان و خونریزی مهبلی. بی‌خوابی، عصبانیت و افزایش فشارخون گزارش شده است. زنجبیل در افراد تحت درمان با ضدانعقادها، داروهای ضد فشارخون بالا، ضد دیابت یا داروهای روانپزشکی، باید با احتیاط مصرف شود.

ج) خار شتر^۴

۱. ماهیت — این فرآورده از میوه و دانه *Silybum marianum* به دست می‌آید که حاوی فلاوونولیگنان‌ها (مانند سیلیمارین) می‌باشد.

۲. فارماکولوژی — مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که خار شتر، پراکسیداسیون لیپید را کاهش می‌دهد، رادیکال‌های آزاد را جذب می‌کند، سوپراکسید دیسموتاز را افزایش می‌دهد، ساخت لکوترین‌ها را متوقف می‌سازد و فعالیت RNA پلیمرز کبدی را افزایش می‌دهد. در حیوانات، خار شتر از آسیب کبدی در اثر الکل، استامینوفن و قارچ آماتیا پیشگیری می‌کند. در مطالعات بالینی در مورد استفاده از خار شتر در بیماران مبتلا به بیماری کبد ناشی از الکل یا هپاتیت ویروسی کاهشی در مرگ و میر (به هر علتی)، بهبود بافت‌شناسی کبد مبتلا یا کاهش عوارض بیماری کبدی دیده نشده است. سیلیبین^۵ (یک ایزومر صناعی سیلیمارین) در برخی کشورها به عنوان آنتی‌دوت مسمومیت با قارچ *Amanita phalloides* در دسترس است.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — به جز مدفوع شل، خار شتر عوارض جانبی قابل توجهی ندارد و تداخلات دارویی گزارش نشده است.

چ) علف چای (گل سنت جونز)^۶

۱. ماهیت — این فرآورده از گل خشک‌شده *Hypericum perforatum* به دست می‌آید که اجزاء فعال آن عبارتند از هیپریسین و هیپرفورین.

1- Ginkgo	2- Terpenoids
3- Ginseng	4- Milk thistle
5- Silybin	6- St. John's wort

گوارشی، کاهش میل جنسی، سردرد و افزایش فشارخون در کمتر از ۳٪ بیماران رخ می‌دهد. این فرآورده بر آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) بی‌تأثیر است.

حفظ مهارت: داروهای دارای منشأ گیاهی

بسیاری از داروها که تحت نظارت دقیق FDA می‌باشند، منشأ گیاهی دارند. تعدادی از این داروها را نام ببرید. به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

مکمل‌های غذایی خالص

(الف) کوآنزیم Q10

۱. ماهیت — کوآنزیم Q10 که یوبی‌کینون نیز نام دارد، یک بنزوکینون است که به عنوان یک کوفاکتور در چرخه انتقال الکترون از میتوکندری به کار می‌رود. شکل احیا شده یوبی‌کینول یک آنتی‌اکسیدان مهم است. این دارو پس از بلع، وارد گردش خون می‌شود.

۲. فارماکولوژی — کوآنزیم Q10 تأثیر اندکی در کاهش فشار خون سیستمی و دیاستولی و درمان بیماری عروق کرونر و آنژین پایدار مزمن دارد اما به عنوان درمان کمکی در نارسایی قلب به کار نمی‌رود. کوآنزیم Q10 ممکن است تأثیراتی در کاهش درد عضلانی در بیماران مبتلا به میوپاتی ناشی از استاتین‌ها داشته باشد.

۳. عوارض — کوآنزیم Q10 به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین عارضه جانبی آن اختلالات گوارشی است. عوارض نادر آن شامل بثورات پوستی، ترومبوسیتوپنی، تحریک‌پذیری، گیجی و سردرد است. کوآنزیم Q10 از نظر ساختمانی شبیه ویتامین K است و می‌تواند اثرات وارفارین را کاهش دهد.

(ب) گلوکوزامین

۱. ماهیت — گلوکوزامین یک قند آمینی است که به عنوان

۲. فارماکولوژی — در مطالعات آزمایشگاهی، هیپرفورین باجذب سروتونین را در پایانه‌های عصبی کاهش داده است. در حیوانات، تجویز درازمدت این فرآورده، به کاهش تعداد گیرنده‌های آدرنرژیک و افزایش تعداد گیرنده‌های سروتونین منجر شده است. در برخی تحقیقات بالینی، این فرآورده به اندازه داروهای سه‌حلقه‌ای در افراد مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط مؤثر بوده (نسبت به دارونما) و در برخی مطالعات مشابه ضدافسردگی‌های تجویز شده برای افسردگی خفیف تا متوسط بوده است. هیپرسمین پس از فعال شدن در برابر نور ممکن است تأثیر ضدویروس و ضدسرطان داشته باشد.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — عوارض گوارشی خفیف روی می‌دهد. حساسیت به نور گزارش شده است. این فرآورده را نباید در افراد تحت درمان با مهارکننده‌های انتخابی باجذب سروتونین یا مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز و در افراد دارای سابقه اختلال دوقطبی یا سایکوز تجویز کرد. این گیاه سیتوکروم P450 و P-گلیکوپروتئین را القا می‌کند. کاهش کارایی قرص‌های خوراکی ضدبارداری، سیکلوسپورین، دیگوکسین، مهارکننده‌های پروتئاز HIV، و وارفارین در کسانی گزارش شده که این گیاه را منظم مصرف می‌کنند.

(ج) نخل بادبزنی^۱

۱. ماهیت — این فرآورده از میوه *Serenoa repens* یا *Sabal serrulata* به دست می‌آید و حاوی فیتوسترول‌ها، الکل‌های آلیفاتیک، پلی‌پرن‌ها، و فلاوونوئیدها می‌باشد.

۲. فارماکولوژی — در آزمایشگاه، این فرآورده 5 α -ردوکتاز و گیرنده‌های آندروژن را مهار می‌کند. تحقیقات بالینی در افراد مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) مرکب است. برخی مطالعات نشان داده که این فرآورده عملکرد دستگاه ادراری و جریان ادرار را بهبود می‌بخشد. برخی دیگر از مطالعات ازجمله یک مطالعه کنترل‌شده دوسوکور یک ساله در BPH متوسط تا شدید هیچ اثر قابل توجهی از نظر علامتی یا بالینی را نشان نداده‌اند.

۳. عوارض و تداخلات دارویی — درد شکمی و ناراحتی

پیش‌ساز قندهای حاوی نیتروژن از جمله گلوکز آمینوگلیکان‌ها به کار می‌رود و جزء اصلی بافت همبند و مفاصل غضروفی است.

۲. فارماکولوژی — گلوکوزامین در درمان درد مرتبط با استئوآرتریت به کار می‌رود. بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی که روی گلوکوزامین درون مفصلی انجام شده‌اند، نتایج مختلفی به بار آورده‌اند. با این که برخی از کارآزمایی‌های بالینی اولیه و یک متآنالیز، اثرات مفیدی را در استئوآرتریت نشان داده‌اند، اما یک کارآزمایی بالینی وسیع کنترل‌شده با دارونما و دوسوکور نتوانست اثرات مفید گلوکوزامین را در درمان استئوآرتریت نشان دهد. این موضوع می‌تواند به علت فرمولاسیون به کار رفته باشد. فرمولاسیون گلوکوزامین نقش مهمی را در اثربخشی ایفا می‌کند و فرمولاسیون گلوکوزامین هیدروکلرید نسبت به فرمولاسیون سولفات کم‌اثرتر است (inferior است).

۳. عوارض — گلوکوزامین گاهی سبب اسهال و تهوع می‌شود اما معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. از آنجا که گلوکوزامین از بدن سخت‌پوستان به دست می‌آید، این نگرانی وجود دارد که در افراد دارای آلرژی به صدف، موجب حساسیت متقاطع شود.

پ) ملاتونین

۱. ماهیت — ملاتونین یکی از مشتقات سروتونین است که عمدتاً در غده صنوبری تولید می‌شود (فصل ۱۶). محققین معتقدند این ماده، چرخه خواب و بیداری را تنظیم می‌کند و هم‌زمان با تاریکی (۹ شب تا ۴ صبح) ترشح می‌شود. سایر اثرات احتمالی عبارتند از: جلوگیری از بارداری، کاهش فرآیند پیری، محافظت در برابر استرس اکسیداتیو، و درمان سرطان، افسردگی و عفونت HIV.

۲. فارماکولوژی — ملاتونین برای پیشگیری از اختلال در خواب در اثر مسافرت‌های طولانی (jet lag) و برای درمان بی‌خوابی به کار رفته است. در مسافرت‌های طولانی، مصرف ملاتونین به بهبود خلق، تطابق سریع‌تر با زمان، و کاهش خستگی در طول روز کمک می‌کند. تجویز ملاتونین در افراد

مبتلا به اختلالات خواب، آغاز، مدت و کیفیت خواب را بهبود می‌بخشد. **راملتئون**، یک آگونیست گیرنده ملاتونین توسط FDA برای درمان بی‌خوابی تأیید شده است (فصل ۲۲).

۳. عوارض — آرام‌بخشی، خواب‌آلودگی در روز بعد و سردرد گزارش شده است. ملاتونین ممکن است از بالارفتن غلظت LH در میانه چرخه قاعدگی جلوگیری کند و لذا تجویز آن در زنان باردار یا زنانی که قصد حاملگی دارند، ممنوع است. ملاتونین ممکن است سطح پرولاکتین را کاهش دهد و لذا نباید در زنان شیرده تجویز شود. در مردان سالم، مصرف درازمدت ملاتونین، کیفیت اسپرم را کاهش می‌دهد. ملاتونین توسط سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود و در تداخلات دارویی مهم است.

سوالات

۱. بیماری به دلیل مصرف تصادفی قارچ *Amanita phalloides* مراجعه کرده است. کدام یک از فرآورده‌های گیاهی برای پیشگیری از آسیب کبدی مفید است؟

(الف) اکیناسه

(ب) درخت معید

(ج) ملاتونین

(د) خار شتر

(ه) نخل بادبزی

۲. بیمار شما، یک مرد ۴۵ ساله نیاز به اتورواستاتین دارد. او از وزنه‌برداری لذت می‌برد و درباره درد عضلانی ناشی از استاتین نگران است. او از شما می‌پرسد آیا چیزی برای جلوگیری از این مشکل بخورد. شما به او می‌گویید که یک آنتی‌اکسیدان اندوژن وجود دارد که می‌تواند کمک کند. در بعضی از مطالعات بالینی مطرح شده است که بیماران با میوپاتی همراه با استاتین پس از مصرف این مکمل دردهای عضلانی کمتری را تجربه کرده‌اند. کدام ترکیب این مشخصات را دارد؟

(الف) کوآنزیم Q10

(ب) گلوکزامین

(ج) ملاتونین

(د) تیروزین

(ه) ویتامین E

۳. اثر بیوشیمیایی کدام دارو مشابه مکانیسم عمل گل سنت‌جونز (علف چای) است؟

الف) آلپرازولام

ب) فلوکستین

ج) لوودوپا

د) متیل‌فنیدیت

ه) مورفین

۴. یک مرد ۶۷ ساله از دشواری در شروع ادرار و احساس فوریت مجدد پس از انجام ادرار کردن شکایت دارد. معاینات تشخیص BPH را تایید می‌کند او ترجیح می‌دهد داروی نسخه‌ای استفاده نکند. داروی جانشین که غالباً در درمان علائم ادراری هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات به کار می‌رود، کدام است؟

الف) اکیناسه

ب) افدرا

ج) زنجبیل

د) خارشتر

ه) نخل بادبزنی

۵. کدام مورد مشتق سروتونین بوده و در بهبود علائم ناشی از مسافرت طولانی به کار می‌رود؟

الف) افدرا

ب) سیر

ج) زنجبیل

د) گلوکزآمین

ه) ملاتونین

۶. کدام یک از مواد زیر، در آزمایشگاه عملکرد ایمنی را بهبود می‌بخشد و در تحقیقات بالینی علائم سرماخوردگی را کاهش می‌دهد؟

الف) اکیناسه

ب) درخت معبد

ج) سیر

د) ملاتونین

ه) خار شتر

۷. مصرف کدام یک از داروهای گیاهی زیر، احتمال رد پیوند قلب را علی‌رغم مصرف دوز استاندارد سیکلوسپورین، افزایش می‌دهد؟

الف) اکیناسه

ب) درخت معبد

ج) خار شتر

د) گل علف چای (گل سنت‌جونز)

ه) نخل بادبزنی

۸. در سال ۲۰۰۳ نتایج یک مطالعه در سالنامه طب داخلی به چاپ رسید که نشان می‌داد ۶۰٪ عوارض ناشی از مکمل‌های تغذیه‌ای در ایالات متحده به علت این فرآورده گیاهی رخ می‌دهد. داروی گیاهی موردنظر که به منظور کاهش وزن و افزایش توان ورزش کردن مصرف می‌شود، کدام است؟

الف) اکیناسه

ب) افدرا

ج) درخت معبد

د) زنجبیل

ه) نخل بادبزنی

۹. یک فرآورده معروف که اثر آن در استئوآرتریت به علت نقش آن در ترکیب گلوکزآمینوگلیکان غضروف مفصلی مورد توجه است، کدام می‌باشد؟

الف) کوآنزیم Q10

ب) دهیدروآبی‌آندروسترون

ج) گلوکزآمین

د) نیکوتینیک اسید

ه) ملاتونین

۱۰. زوج‌هایی که تمایل به بچه‌دار شدن دارند، از مصرف کدام مورد باید پرهیز کنند؟

الف) اکیناسه

ب) افدرا

ج) درخت معبد

د) زنجبیل

ه) ملاتونین

پاسخ‌ها

۱. ترکیبات موجود در خار شتر ممکن است از آسیب کبدی در اثر قارچ آماتیا پیشگیری کند. پاسخ گزینه "د" است.

۲. HMG-CoA ردوکتاز، آنزیم لازم برای ساخت کوآنزیم Q10، به وسیله استاتین‌ها مهار می‌شود (فصل ۳۵). این

مهار ممکن است باعث میوپاتی همراه با استاتین‌ها شود.

- در یک مطالعه دوسویه کور کوچک مشخص شد که بیماران مبتلا به میوپاتی ناشی از استاتین‌ها که با کوآنزیم Q10 درمان شده‌اند، دردهای عضلانی کمتری داشته‌اند. پاسخ گزینه "الف" است.
۳. عصاره گل سنت‌جونز ممکن است تأثیر ضدافسردگی داشته باشد. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده که ترکیبات شیمیایی موجود در این گیاه، با همان مکانیسم اثر ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای یا مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، برداشت ناقل‌های عصبی را در پایانه‌های عصبی مهار می‌کند. پاسخ گزینه "ب" است.
۴. نخل بادبزی ترکیب *Serenoa repens* و *Sabel serrulata* است که تصور می‌شود علایم هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات را بهبود می‌دهد. پاسخ گزینه "ه" است.
۵. هرچند مصرف "سیر" باعث خالی شدن ردیف مجاور مسافران می‌شود (!) اما این ملاتونین است که به رفع بی‌خوابی در مسافرت‌های طولانی کمک می‌کند. پاسخ گزینه "ه" است.
۶. عصاره تازه قسمت هوایی *Echinacea purpurea*، علایم و مدت سرماخوردگی را در صورت مصرف در ۲۴ ساعت اول شروع بیماری، کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "الف" است.
۷. گل سنت‌جونز تولید آنزیمهای کبدی را افزایش می‌دهد

- که در متابولیسم سیکلوسپورین دخیل هستند. مصرف این گیاه، کارایی داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مورد استفاده در پیوند را کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "د" است.
۸. نگرانی‌ها در رابطه با عوارض قلبی - عروقی افدرا، FDA را بر آن داشت که عرضه این مکمل غذایی را در ایالات متحده ممنوع کند. پاسخ گزینه "ب" است.
۹. گلوکزامین قند آمینی است که زیربنای ساخت گلیکوزامینوگلیکان‌ها می‌باشد و در بین مبتلایان به استئوآرتریت زانو شهرت دارد. پاسخ گزینه "ج" است.
۱۰. استفاده مزمن از ملاتونین سبب سرکوب ترشح LH در زنان و کاهش کیفیت اسپرم در مردان می‌شود. پاسخ گزینه "ه" است.

پاسخ حفظ مهارت: داروهای دارای منشأ گیاهی

کاربرد بالینی داروهایی که از منابع گیاهی منشأ می‌گیرند باعث مشارکت عظیم طب سنتی شده است این ترکیبات عبارتند از: آرتیمیسنین‌ها، آسپیرین، آتروپین، کوکائین، کدئین، گلشی‌سین، دیگلوکسین، افدرین، اتوپوزید، متی‌سرژید، مورفین، نیکوتین، فیزوستیگمین، پیلوکارپین، کینیدین، کینین، رزپین، اسکوپولامین، تاکزان‌ها (مانند پاکلیتاکسل)، توپوکورارین، وین‌بلاستین، و وین‌کریستین.

اهداف یادگیری

- شما باید در پایان این فصل بتوانید:
- قوانین ایالات متحده در مورد فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌های غذایی را با داروها از نظر تأثیر و ایمنی مقایسه کنید.
 - پرمصرف‌ترین فرآورده‌های گیاهی را ذکر کنید و کاربردهای بالینی، عوارض جانبی و تداخلات دارویی آنها را توضیح دهید.
 - استفاده بالینی و عوارض مکمل‌های تغذیه‌ای خالص شده را بیان کنید.

روده تغییر می‌دهند. مصرف هم‌زمان آنتی‌اسیدها (که PH معده را افزایش می‌دهند)، جذب دیگوکسین، کتوکونازول، کینولون‌ها و تتراسیکلین‌ها را کاهش می‌دهد. مواد موجود در آب گریپ‌فروت و برخی داروها، ناقل دارویی P - گلیکوپروتئین را در اپی‌تلیوم روده‌ای مهار می‌کنند و جذب خالص داروهایی را که در شرایط طبیعی توسط این ناقل دفع می‌شوند، افزایش می‌دهد. تجویز هم‌زمان داروهای منقبض‌کننده عروق (مانند بی‌حس‌کننده‌های موضعی و اپی‌نفرین) یا سرکوب‌کننده‌های قلبی که خون‌رسانی بافتی را کاهش می‌دهند (مانند مهارکننده‌های بتا)، سرعت جذب از مناطق زیرجلدی را کاهش می‌دهد.

ب) تداخلات براساس توزیع و اتصال

توزیع یک دارو ممکن است توسط داروهای دیگری که بر سر اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی با آن دارو رقابت می‌کنند، تغییر یابد. به عنوان نمونه، سولفونامیدها می‌توانند متوترکسات، فنی‌توئین، سولفونیل‌اوره‌ها و وارفارین را از محل اتصال به آلبومین جدا کنند. با این حال، تأیید بسیاری از این تداخلات دارویی دشوار است و به نظر می‌رسد که این نوع، یک استثناء می‌باشد، نه قاعده کلی. تغییرات در توزیع دارو ممکن است زمانی روی دهد که یک دارو حجم کمپارتمانی را که داروی دیگر در آن توزیع شده، تغییر بدهد. به عنوان نمونه، دیورتیک‌ها با کاهش آب تام بدن، سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها و لیتیم را افزایش می‌دهند که ممکن است به افزایش سمیت این داروها بیانجامد.

تداخلات دارویی زمانی روی می‌دهد که یک دارو، اثرات داروی دیگر را در بدن تغییر دهد. تداخلات دارویی ممکن است حاصل تغییرات فارماکوکینتیک، تغییرات فارماکودینامیک، یا ترکیبی از این دو باشد. تداخلاتی که بین دو دارو در آزمایشگاه روی می‌دهد (مثلاً تشکیل رسوب وقتی که دو داروی محلول برای تجویز داخل وریدی، با هم ترکیب شوند)، معمولاً ناسازگاری دارویی^۱ نامیده می‌شود، نه تداخل دارویی.

اگرچه صدها تداخل دارویی شناسایی شده، موارد محدودی از آنها دارای اهمیت بالینی است و ممنوعیت برای تجویز هم‌زمان محسوب می‌شود یا به تغییر دوز نیاز دارد. برخی از این موارد در جدول ۶۱-۱ ذکر شده است. با این حال، در افرادی که چندین دارو را هم‌زمان مصرف می‌کنند، احتمال تداخلات دارویی مهم افزایش می‌یابد. احتمال تداخلات دارویی در بیماران مسن بیشتر است، زیرا در اغلب این افراد، تغییرات وابسته به سن در کلیرانس داروها ملاحظه می‌شود و بسیاری از آنها، چندین نوع دارو مصرف می‌کنند.

تداخلات فارماکوکینتیک

الف) تداخلات براساس جذب

مواد مختلف ممکن است بر جذب از دستگاه گوارش اثر گذارند، از جمله موادی که به دارو متصل می‌شوند (مانند رزین‌ها، آنتی‌اسیدها، غذاهای حاوی کلسیم)، موادی که حرکات دستگاه گوارش را افزایش یا کاهش می‌دهند (مانند به ترتیب متوکلوپرامید یا داروهای آنتی‌موسکارینی)، و داروهایی که ناقل P- گلیکوپروتئین و آنیون‌های ارگانیک را در دیواره

1- drug incompatibility

واژه‌های کلیدی

اثر افزایشی	وقتی اطلاق می‌شود که حاصل جمع دو دارو در پی تجویز همزمان، برابر یا حاصل جمع اثر هر یک از آنها در پی تجویز جداگانه باشد.
آنتاگونیسم	وقتی اطلاق می‌شود که حاصل جمع اثرات دو دارو در پی تجویز همزمان، کمتر از حاصل جمع اثر هر یک از آنها در پی تجویز جداگانه باشد.
تداخل فارماکودینامیک	تغییری در فارماکودینامیک داروی ۱ در اثر داروی مداخله‌کننده (مثلاً افزایش اثرات دو دارو با تأثیر مشابه).
تداخل فارماکوکینتیک	تغییری در فارماکوکینتیک داروی ۱ در اثر داروی مداخله‌کننده (مثلاً یک القاکننده آنزیم‌های کبدی).
سینرژیسم	وقتی اطلاق می‌شود که حاصل جمع اثرات دو دارو در پی تجویز همزمان، بیشتر از حاصل جمع اثر هر یک از آنها در پی تجویز جداگانه باشد.

آزاد شوند و یک اثر غیرمنتظره مشاهده گردد. بهترین نمونه این واکنش، حساسیت بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های MAO به مقلدهای سمپاتیکی غیرمستقیم (مانند آمفتامین، فنیل پروپانول آمین) می‌باشد. چنین بیمارانی در پی تجویز دوزهای متداول داروهای ضدسرمخوردگی، داروهای ضداحتقان یا داروهای سرکوب‌کننده اشتها، ممکن است به افزایش شدید فشارخون دچار شوند.

حفظ مهارت: وارفارین

(فصل ۳۴ را ببینید)

هنگامی که از تداخل فارماکوکینتیک صحبت می‌شود، وارفارین به ذهن می‌رسد. علت این امر آن است که وارفارین پنجره درمانی باریکی دارد و متابولیسم آن به فعالیت CYP450 وابسته است. این دارو چگونه عمل می‌کند، اثر آن چگونه پایش می‌شود؟ اگر تداخل دارویی منجر به اثر بالای وارفارین گردد، عملکرد آن چگونه کنترل خواهد شد؟ به پاسخ در پایان فصل مراجعه کنید.

تداخلات براساس عملکرد کلیوی

داروهایی که جریان خون کلیوی را کاهش می‌دهند (مانند مهارکننده‌های بتا) یا مکانیسم‌های اختصاصی انتقال در کلیه را مهار می‌کنند (مانند تأثیر آسپیرین بر ترشح اسید اوریک در توبول پروگسیمال)، دفع کلیوی داروها را تغییر می‌دهند. داروهایی که pH ادرار را تغییر می‌دهند، ممکن است

پ) تداخلات براساس پاکسازی متابولیک

تداخلات دارویی متعددی از این نوع مشاهده شده که اهمیت بالینی زیادی دارند. داروهایی که آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو (بویژه ایزوزیم‌های سیتوکروم P450) را القا می‌کنند، می‌توانند متابولیسم داروهای مختلف را افزایش دهند. القای آنزیم‌های دخیل در متابولیسم دارو، در اثر تجویز درازمدت باریتورات‌ها، کاربامازین، اتانول، فنی توئین و ریفاپین روی می‌دهد. در مقابل، داروهایی که آنزیم‌های دخیل در متابولیسم دارو را مهار می‌کنند، متابولیسم برخی داروها را کاهش می‌دهند. این مهارکننده‌های آنزیم‌های دخیل در متابولیسم دارو عبارتند از: سایمتیدین، دی‌سولفیرام، اریترومايسين، فورانوکومارین‌ها (در آب گریب فروت)، کتوکونازول، کینیدین، ریتوناویر، و سولفونامیدها و بسیاری دیگر. ایزوزیم CYP3A4 که نوع غالب سیتوکروم P450 در کبد انسان می‌باشد، نسبت به این مهارکننده‌ها، بسیار حساس است.

همچنین داروهایی که جریان خون کبدی را کاهش می‌دهند (مانند پروپرانولول)، ممکن است پاکسازی سایر داروهایی را که در کبد متابولیزه می‌شوند، بویژه داروهایی که پاکسازی کبدی وابسته به جریان دارند (مانند مورفین و وراپامیل)، کاهش دهند.

نوع تغییر یافته‌ای از تداخل دارویی براساس پاکسازی متابولیک، ناشی از توان برخی داروها در افزایش ذخایر مواد آندوزن (با مهار متابولیسم این مواد) می‌باشد. متعاقباً این داروهای آندوزن ممکن است توسط سایر داروهای آگوزن

جدول ۱-۶۱. برخی از تداخلات دارویی مهم.

تداخل دارویی	مثال‌هایی از داروهای دارای تداخل	توضیحات
الکل	داروهای تضعیف عملکرد CNS	تضعیف عملکرد CNS، خواب‌آلودگی، آتاکسی، افزایش خطر تصادف
آنتی‌اسیدها	استامینوفن دیگ‌وکسین، مکمل‌های آهن دار، فلوروکینولون‌ها، کتوکونازول، تتراسیکلین‌ها، تیروکسین	افزایش تولید متابولیت‌های استامینوفن کاهش جذب روده‌ای بعلت تعامل مستقیم با دارو یا کاهش اسیدیت
آنتی‌هیستامین‌ها (مهارکننده‌های H ₁)	آنتی‌موسکارین‌ها، داروهای خواب‌آور	افزایش اثر داروی مورد استفاده
داروهای آنتی‌موسکارینی باربیتورات‌ها بویژه فنوباریتال	داروهای که از روده جذب می‌شوند آزول‌ها، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، سیکلوپورین، پروپرانولول، مهارکننده‌های پروتاز، کینیدین، استروئیدها، وارفارین، و داروهای متعددی که در کبد متابولیزه می‌شوند	تاخیر در بروز اثرات بعلت تاخیر در تخلیه معده افزایش پاکسازی داروها بعلت القای فعالیت آنزیم‌ها و احتمالاً کاهش اثرات این داروها
مهارکننده‌های گیرنده بتا	انسولین پرازوسین	مخفی کردن علائم هیپوگلیسمی افزایش بروز سکتوپ در دوزهای آغازین کاهش جذب این داروها
رژین‌های متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی کاربامازین	استامینوفن، دیژیتال، تیازیدها، تیروکسین سیکلوپورین، داکسی‌سیکلین، استروژن، هالوپریدول، توفیلین، وارفارین	کاهش اثرات سایر داروها بعلت القای متابولیسم آنها
سایمتیدین	بنزودیازپین‌ها، لیدوکائین، فنی‌توئین، پروپرانولول، کینیدین، وارفارین، توفیلین	خطر ایجاد مسمومیت دارویی بعلت مهار متابولیسم داروها
دی‌سولفیرام، مترونیدازول، برخی سفالوسپورین‌ها اریترومایسین	اتانول کاربامازین، سیزاپراید، کینیدین، سیلدنافیل، SSRIها	افزایش علائم Hang over ناشی از مهار آلدئید دهیدروژناز افزایش خطر سمیت دارویی بعلت مهار متابولیسم آنها
فورانوگومارین‌ها (آب گریپ‌فروت) کتوکونازول و سایر آزول‌ها	آلپرازولام، آتورواستاتین، سیکلوپورین، میدازولام بنزودیازپین‌ها، سیزاپراید، سیکلوپورین، فلوکستین، لوآستاتین، امپرازول، کینیدین، تولبوتامید، ضدانعقادهای خوراکی (وارفارین، آپیکسابان، ریواروکسابان)	افزایش خطر سمیت دارویی بعلت مهار متابولیسم آنها مانند افزایش خونریزی با ضدانعقادهای خوراکی، میوپاتی با استاتین‌ها
مهارکننده‌های MAO	داروهای رهاکننده کاتکول‌آمین‌ها (آمفتامین، افدرین) غذاها و نوشیدنی‌های حاوی تیرامین	افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین در پایانه‌های عصبی سمپاتیک ناشی از این داروها افزایش فشارخون

جدول ۱-۶. برخی از تداخلات دارویی مهم (ادامه).

تداخل دارویی	مثال‌هایی از داروهای دارای تداخل	توضیحات
داروهای NSAID	داروهای ضدانعقاد (وارفارین، آپیکسابان، دایگاتران، ریواروکسابان)	افزایش احتمال خونریزی به علت کاهش تجمع پلاکت‌ها (اثر ضدانعقادی افزوده)
	مهارکننده‌های ACE، دیورتیک‌های قوس هنله، تیازیدها	کاهش اثربخشی داروهای مهارکننده‌های ACE کاهش اثربخشی دیورتیک‌ها
فنی توئین	داکسی‌سیکلین، متادون، کینیدین، استروئیدها، وراپامیل، ضدانعقادها (وارفارین، آپیکسابان، ریواروکسابان)	کاهش اثر ای داروها به علت القای متابولیسم آنها
ریفامپین	داروی آزال ضدقارچ، کورتیکواستروئیدها، متادون، سولفونیل اوره‌ها، ضدانعقادهای خوراکی (وارفارین، آپیکسابان، ریواروکسابان)	کاهش اثر این داروها به علت القای متابولیسم آنها
ریتوناویر	بتزودیازپین‌ها، سیکلوسپورین، دیلتیازم، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، لیدوکائین، متوپرولول، سایر مهارکننده‌های پروتئاز HIV، داروهای SSRI	خطر مسمومیت دارویی علت مهار متابولیسم این داروها
سالیسیلات‌ها	کورتیکواستروئیدها، هیارین، ضدانعقادهای خوراکی (وارفارین، آپیکسابان، دایگاتران، ریواروکسابان)	افزایش مسمومیت برای مخاط معده، افزایش خطر خونریزی کاهش پاکسازی دارو، افزایش خطر مسمومیت با متوترکسات
	متوترکسات، سولفین پیرازون، پروبنسید	کاهش اثر یوریکوزوریک
داروهای SSRI	مهارکننده‌های MAO، میریدین، داروهای TCA، عصاره گیاه سنت جان	سندرم سروتونین (افزایش فشارخون، تاکیکاردی، سفتی عضلات، هیپرترمی، تشنج)
تیازیدها	دی‌یتال، لیتیم	افزایش خطر مسمومیت با دی‌یتال به علت کاهش ذخایر پتاسیم بدن طی مصرف تیازیدها افزایش سطح سرمی لیتیم به علت کاهش آب تمام بدن

برونش مربوط به یک داروی فعال کننده β_2 که برای درمان آسم تجویز شده، به واسطه تجویز همزمان یک مهارکننده بتا که برای درمان یک بیماری دیگر تجویز شده، خنثی می‌گردد. همچنین تأثیر یک کاتکول آمین بر ضربان قلب (از طریق فعال کردن گیرنده بتا)، به واسطه یک مهارکننده استیل‌کولین‌استراز (از طریق گیرنده موسکارینی) خنثی می‌گردد. اثر آنتاگونیستی داروهای آگونیست - آنتاگونیست مختلط (مانند پنتازوسین) یا آگونیست‌های نسبی (مانند پیندولول) به آسانی قابل پیش‌بینی نیست، ولی چنین

وضعیت یونیزاسیون داروهایی را که اسید یا باز ضعیف هستند، تغییر دهند و در نتیجه، بازجذب توبولی در کلیه تغییر می‌یابد.

تداخلات فارماکودینامیک

الف) تداخلات براساس تأثیر متضاد

آنتاگونیسم (ساده‌ترین نوع تداخل دارویی) در اغلب موارد قابل پیش‌بینی است. به عنوان نمونه، تأثیر متسع‌کننده

جدول ۲-۶۱. برخی از تداخلات داروهای گیاهی با سایر داروها.

Herbal Medication	Other Drugs	Interaction
Dong qual	Warfarin	Increased anticoagulant effect of warfarin; bleeding
Garlic, ginkgo	Anticoagulants, antiplatelet agents	Increased risk of bleeding
Ginseng	Antidepressants	Increased antidepressant effect, mania
Kava	Sedative-hypnotics	Additive sedation
Liquorice root	Aldosterone, antihypertensive drugs	Liquorice root extract (not candy) increases salt retention; hypertension
Ma huang, other ephedra preparations	Sympathomimetics	Ephedrine in ma huang is additive with other sympathomimetics; hypertension, stroke
St. John's wort	Oral contraceptives, cyclosporine, digoxin, HIV protease inhibitors, phenytoin, oral anticoagulants (warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban) Antidepressants	Increased metabolism of drug, decreased efficacy Increased antidepressant effect; serotonin syndrome with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs and SNRIs)

دیگری با محل اثر متفاوت و با دوز بالا مصرف نماید، در معرض خطر افت شدید فشارخون می‌باشد. تشدید اثر داروهای ضدانعقاد ممکن است به عوارض خونریزی‌دهنده منجر شود. در مورد وارفارین، احتمال چنین عوارضی در مصرف هم‌زمان آسپرین (از طریق یک اثر ضدپلاکت)، ترومبولیتیک‌ها (از طریق فعال کردن پلاسمینوژن) و هورمون‌های تیروئیدی (از طریق افزایش کاتابولیسم فاکتورهای انعقاد) وجود دارد.

تداخلات فوق‌افزایشی^۲ و تقویت^۳ در موارد بسیار کمتری نسبت به آنتاگونیسم و تداخلات افزایشی ساده رخ می‌دهند. اگر اثرات داروها بیش از جمع جبری تک‌تک آنها باشد، تداخل فوق‌افزایشی رخ داده است؛ بهترین مثال، هم‌افزایی درمانی برخی آنتی‌بیوتیک‌ها، مانند تجویز هم‌زمان سولفونامیدها و مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز (نظیر تری‌متوپریم) می‌باشد. مکانیسم تقویت زمانی روی می‌دهد که تأثیر یک دارو به واسطه داروی دیگری که چنین اثری ندارد، افزایش یابد. بهترین مثال آن، تجویز هم‌زمان مهارکننده‌های بتالاکتاماز (مانند اسید کلوالانیک) به همراه پنی‌سیلین‌های حساس به لاکتاماز است.

پدیده‌ای در تجویز هم‌زمان این داروها با آگونیست‌های خالص انتظار می‌رود. به نظر می‌رسد برخی واکنش‌های آنتاگونیستی دارویی، براساس تعامل با گیرنده‌ها نیست. به عنوان نمونه، NSAIDها با کاهش دفع کلیوی سدیم ممکن است تأثیر ضدفشارخون مهارکننده‌های ACE را کاهش دهند.

ب) تداخلات براساس اثرات افزایشی

تداخلات افزایشی^۱ به جمع جبری اثرات دو دارو گفته می‌شود. دو دارو با چنین تداخلی ممکن است بر یک گیرنده واحد یا گیرنده‌های متفاوت اثر گذارند. تجویز هم‌زمان ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای با دیفن‌هیدرامین یا پرومتازین، عوارض شبه‌آتروپین را تشدید می‌کند، زیرا تمام این داروها، مهارکننده‌های قوی گیرنده موسکارینی هستند. ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، به واسطه تداخل با سیستم‌های ناقل آمینی، تأثیر مقلدهای سمپاتیک را بر عروق افزایش می‌دهند.

یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین تداخلات دارویی، تشدید سرکوب عملکرد CNS به واسطه تجویز هم‌زمان آرامبخش‌ها، خواب‌آورها و اوپیوئیدها با یکدیگر یا به همراه اتانول است. به همین شکل، بیماری که یک دارو را به دلیل افزایش متوسط تا شدید فشارخون مصرف می‌کند، اگر داروی

1- additive interaction

2- supra - additive interaction

3- potentiation

تداخل داروهای گیاهی با سایر داروها

به دلیل استفاده روزافزون از داروهای گیاهی، تداخلات بیشتری با این داروها گزارش می‌گردد. برخی از این موارد در جدول ۶۱-۲ ذکر شده است. برخی از این داروهای گیاهی می‌توانند تأثیر داروهای ضدانعقاد را افزایش دهند. برخی از گیاهان ترکیباتی با خاصیت ضدانعقاد یا ضدپلاکت دارند، از جمله بادیان، همیشه بهار، میخک، سیر، زنجبیل، ترب کوهی، بابونه، کرفس، فلفل قرمز، پیاز، گل ساعتی، زردچوبه، و کاهوی وحشی.

سوالات

۱. یک بیمار ۵۵ ساله که داروهایی را برای ابتلا به یک بیماری روانی مصرف می‌کند، اخیراً به نارسایی قلبی خفیف دچار شده و پزشک درمان با دیورتیک را آغاز کرده است. تیازیدها دفع کدام دارو را کاهش می‌دهند؟

(الف) دیازپام

(ب) فلوکستین

(ج) ایمی‌پرامین

(د) لیتیم

(ه) تری‌فلوپرازین

۲. یک مرد مبتلا به فشارخون بالا، مدتی نیفیدپین را بدون عوارض جانبی مصرف کرده است. مصرف هم‌زمان کدام یک از مواد زیر می‌تواند تأثیر ضدفشارخون این دارو را ناگهان افزایش دهد؟

(الف) مصرف هم‌زمان آنتی‌اسیدها

(ب) غذاهای حاوی تیرامین

(ج) فورانوگومارین‌های موجود در آب گریپ‌فروت

(د) القای آنزیم‌های دخیل در متابولیسم دارو

(ه) مصرف داروهای ضداحتقان بی‌نسخه

۳. یک مرد مبتلا به افسردگی، ایمی‌پرامین مصرف می‌کند.

اگر این بیمار دیفن‌هیدرامین را برای رینیت آلرژیک مصرف کند، تداخل دارویی ممکن است روی دهد، زیرا:

(الف) هر دو دارو گیرنده‌های موسکارینی را مهار می‌کنند.

(ب) هر دو دارو، برداشت نوراپی‌نفرین را در پایانه‌های

عصبی سمپاتیک مهار می‌کنند.

(ج) دیفن‌هیدرامین متابولیسم ایمی‌پرامین را مهار می‌کند.

(د) ایمی‌پرامین متابولیسم دیفن‌هیدرامین را مهار می‌کند.
(ه) این داروها با یکدیگر برای دفع کلیوی رقابت می‌کنند.
۴. تجویز فلنرین در بیماری که فلوکستین مصرف می‌کند، احتمال بروز کدام یک از موارد زیر را افزایش می‌دهد؟

(الف) کاهش سطح پلاسمایی فلوکستین

(ب) آنتاگونیسم اثر ضدافسردگی فلوکستین

(ج) برآشفتگی، سفتی عضلانی، هیپرترمی و تشنج

(د) کاهش متابولیسم فلوکستین

(ه) پریایسم

۵. AJ یک مرد بی‌خانمان ۴۵ ساله‌ای است که در یک

برنامه بازتوانی که روزانه متادون می‌گیرد شرکت کرده

است. AJ می‌گوید که از زمانی که درمان سل را شروع

کرده است، برای جلوگیری از سندرم ترک، به متادون

بیشتری نیاز دارد. کدام یک از داروهای زیر ممکن است

باعث این سناریو گردد؟

(الف) سیپروفلوکساسین

(ب) سیکلوسپورین

(ج) اریترومايسين

(د) ریفامپین

(ه) تتراسیکلین

۶. یک خانم ۴۳ ساله با دیابت نوع ۲ و پرفشاری خون به

مطب شما مراجعه کرده است. فشار خون کنونی وی (۳ بار

اندازه‌گیری شده) در میزان مورد هدف نمی‌باشد. ۱۵۵/۹۸

میلی‌متر جیوه، علیرغم این واقعیت که او هیدروکلروتیازید

و کاپتوپریل دریافت می‌کند. اثرات ضد فشارخون

کاپتوپریل با کدام یک می‌تواند کاهش یابد؟

(الف) مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II

(ب) دیورتیک‌های قوس هنله

(ج) NSAIDها

(د) سولفونیل‌اوره‌ها (پایین‌آورنده قند خون)

(ه) پیوگلیتازون

۷. تجویز کدام یک از داروهای زیر در فرد تحت درمان با

آزاتیوپرین، عوارض خونی شدیدی را ایجاد می‌کند؟

(الف) آلپورینول

(ب) کلستیرامین

(ج) دیگوکسین

(د) لیتیم

ه) تتوفیلین

در رابطه با سؤالات ۸ تا ۱۰: بهترین گزینه را انتخاب کنید.

الف) آلپورینول

ب) کاربامازین

ج) کلستیرامین

د) سایمتیدین

ه) کلاریترومایسین

و) سیکلوسپورین

ز) دیگوکسین

ح) اریترومایسین

ط) فلوکستین

ی) ایبوپروفن

ک) لوواستاتین

ل) فنلزین

م) ریفامپین

ن) ریتوناویر

ص) تتوفیلین

۸. در بیماران مبتلا به ایدز، اثر مهارکننده این دارو بر متابولیسم داروهای دیگر مفید است.

۹. مصرف همزمان متوترکسات با این دارو، به دلیل کاهش پاکسازی کلیوی، سمیت متوترکسات را افزایش می‌دهد.

۱۰. مصرف همزمان گیاه علف چای، کارایی این دارو را افزایش می‌دهد.

پاسخ‌ها

۱. تیازیدها پاکسازی لیتیم را در حدود ۲۵٪ کاهش می‌دهند. این داروها پاکسازی سایر مواد در این فهرست را تغییر نمی‌دهند. پاسخ گزینه د است.

۲. ترکیبات موجود در آب گریپ‌فروت می‌تواند سرعت و میزان فراهمی زیستی چند مهارکننده دی‌هیدروپیریدینی کانال کلسیم (از جمله فلوودیپین و نیفدیپین) را افزایش دهند. این تداخل ممکن است ناشی از مهار متابولیسم دی‌هیدروپیریدین‌ها توسط CYP3A4 دیواره روده یا مهار ناقل P-گلیکوپروتئین در همان ناحیه باشد. پاسخ

گزینه ج است.

۳. این یکی از نمونه‌های تداخل دارویی افزایشی است که در اثر تأثیر دو دارو بر روی یک نوع گیرنده رخ می‌دهد. اکثر ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، فنوتیازین‌ها و آنتی‌هیستامین‌های قدیمی (که نیاز به نسخه ندارند)، گیرنده‌های موسکارینی را مهار می‌کنند. اگر هر جفت از داروهای فوق توأماً تجویز شوند، افزایش عوارض شبه‌آتروپین، قابل‌پیش‌بینی خواهد بود. پاسخ گزینه الف است.

۴. تداخل دارویی بین مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، سندرم سروتونین نامیده می‌شود. تداخل فنلزین و فلوکستین می‌تواند عوارض مرگبار ایجاد کند. در چنین مواردی، هدف از درمان، مهار هیپرترمی و تشنج است. پاسخ گزینه ج است.

۵. ریفامپین یک القاکننده مؤثر ایزوزیم‌های P450 کبدی است. سیکلوسپورین و تتراسیکلین بر متابولیسم داروها اثر نمی‌گذارند. سیپروفلوکساسین و اریترومایسین، متابولیسم داروها را مهار می‌کنند. پاسخ گزینه د است.

۶. NSAIDها تأثیر ضدفشارخون مهارکننده‌های ACE را مختل می‌کنند؛ سایر داروهای این فهرست، تأثیر ضدفشارخون کاپتوپریل (و داروهای مشابه) را افزایش می‌دهند. پیوگلیتازون یک داروی کاهنده قند خون است که در دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود و اثر مهمی بر فشار خون ندارد. پاسخ گزینه ج است.

۷. آزاتیوپرین در بدن به مرکاپتوپورین تبدیل می‌شود که هم تأثیر سرکوب‌کننده ایمنی و هم عوارض خونی دارو را ایجاد می‌کند. آلپورینول گزانتین اکسیداز را مهار می‌کند؛ این آنزیم مسئول متابولیسم مرکاپتوپورین است. پاسخ گزینه الف است.

۸. ریتوناویر، متابولیسم سایر مهارکننده‌های پروتئاز HIV را مهار می‌کند و با دوز کم به همراه ایندیناویر یا لوپیناویر تجویز می‌شود. پاسخ گزینه ن است.

۹. چند NSAID (از جمله آسپرین، ایبوپروفن و پیروکسیکام) سطح خونی متوترکسات را افزایش می‌دهند (پاکسازی کلیوی این دارو را مختل می‌کنند). در نتیجه، عوارض جانبی متوترکسات (از جمله عوارض خونی)

پاسخ حفظ مهارت: وارفارین

(فصل ۳۴ را ببینید)

وارفارین با تداخل در تغییر عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K (پروترومبین فاکتور II و فاکتور VII، IX، و X به افتخار ۱۹۷۲) و پروتئین‌های ضدانعقادی C و S عمل می‌کند. بدون این اثر، پروتئین‌های ذکر شده غیرفعال خواهند بود. از آنجا که وارفارین سافت عوامل انعقادی را مهار می‌کند و بر عملکرد آنها اثری ندارد شروع اثر و غایب فعالیت آن کند است. اثر ضدانعقادی وارفارین با PT سنجیده می‌شود. افزایش انعقادپذیری با تجویز ویتامین K یا انتقال پلاسمای تازه یا منجمد که حاوی عوامل انعقادی دارای عملکرد هستند، درمان می‌شود.

تشدید می‌شود. پاسخ گزینه "ی" است.

۱۰. مصرف همزمان گل علف چای، تأثیر مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین را افزایش می‌دهد. توجه داشته باشید که تقویت (افزایش) همیشه مثبت نیست و سروتونین بیش از اندازه مضر است (سندرم سروتونین). در مقابل، مصرف این گیاه به دلیل القای آنزیمهای دخیل در متابولیسم دارو، کارآیی سایر داروها (از جمله سیکلوسپورین، استروژنها، و مهارکننده‌های پروتئاز) را کاهش می‌دهد. پاسخ گزینه "ط" است.

اهداف یادگیری

شما باید در پایان این فصل بتوانید:

- مکانیسم‌های فارماکوکینتیک اصلی که تداخلات دارویی را ایجاد می‌کنند، شرح دهید.
- توضیح دهید که چگونه ویژگی‌های فارماکودینامیک داروهای مختلف که همزمان تجویز شده‌اند، می‌تواند اثرات افزایشی، هم‌افزایی یا آنتاگونیستی را ایجاد کند.
- تداخلات دارویی ناشی از مصرف همزمان داروهای مختلف با این داروها را شرح دهید: (۱) الکل، (۲) آنتی‌اسیدها، (۳) سایمتیدین، (۴) کتوکوناзол، (۵) NSAID ها، (۶) فنی‌توئین، (۷) ریفامپین، و (۸) وارفارین.
- تداخلات دارویی را در بیماران مبتلا به ایدز توضیح دهید.
- تداخلات داروهای مختلف را با داروهای گیاهی رایج شرح دهید.



راهبردهایی برای بهبود امتحان دادن (تست زدن)

روشهای مطالعه دیگر را تجربه کنید. این کار ممکن است شامل مطالعه انفرادی یا گروهی، فلش - کارت یا خواندن متن باشد. شما تا زمانی که تکنیکهای مختلف را بررسی نکنید میزان اثربخشی آنها را نخواهید دانست. ۳. از زیاد خواندن همه چیز نگران نباشید اما تنها روی آن تکیه نکنید. خواندن روز به روز و هضم مفهومی متون برای اجتناب از خواندن لحظه‌ای آخری مورد نیاز است. به طور مشابه فقط لیست‌ها (ماند لغات کلیدی، ضمیمه II) را با فهم مفهومی جایگزین نکنید.

۴. اگر برای یک امتحان آماده می‌شوید هر تلاشی که لازم است برای حضور در جلسات درس بکنید را انجام دهید. دیدگاه مدرس از آنچه مهم است ممکن است با آنچه نویسنده متن در ذهن دارد متفاوت باشد و وقتی سؤالات امتحان براساس یادداشتهای سر کلاس باشد خوش‌شانسی است.

۵. اگر سؤالات قدیمی در دسترس هستند (مثلاً برای USMLE و اکثر درسها در دانشگاه‌ها)، از این راهنماها برای مطالعه استفاده کنید. طبق تعریف، آنها یک شاخص قوی از آنچه طراحان سؤالات به عنوان اطلاعات پایه در گذشته نزدیک در نظر گرفته‌اند می‌باشند (به نکته ۴ نگاه کنید). از پاسخ‌های غلط برای ارزیابی خودتان استفاده کنید. آیا کلاس دارویی و مکانیسم اثر آن را می‌دانید؟ اگر با داروها یا مفاهیم خاصی مشکل دارید و مکرراً سؤالات مربوط به آن را از دست می‌دهید، تهیه لیستی از مفاهیم و نکاتی که اغلب از دست می‌دهید به شما کمک می‌کند. استراتژی‌های

استراتژی‌های زیادی برای مطالعه و امتحان دادن وجود دارد و تصمیمات درباره اینکه کدامیک استفاده شود تا بخشی یک عملکرد از ترجیحات و عادات فرد است. با این حال اگرچه قوانین مطالعه پایه ممکن است در هر تمرین یادگیری به کار رود، اما استراتژی‌های امتحان دادن وابسته به نوع امتحان است. برای کسانی که به استراتژی‌های نوشتن - تست علاقه دارند، مرجع Case and Swanson قویاً توصیه می‌شود.

۵ قانون پایه مطالعه

۱. زمانی که در حال مطالعه متون فشرده هستید پس از چند صفحه توقف کنید و نکات اصلی آن را از حافظه برداشت و یادداشت کنید. در صورت لزوم به متون تازه خوانده شده مراجعه نمایید. پس از پایان یک فصل، جدول خود را از داروهای اصلی، انواع گیرنده، مکانیسم‌ها و مانند آن رسم کنید و تا جایی که می‌توانید جاهای خالی را پر کنید. به جداول و عکس‌های کتاب در صورت لزوم مراجعه کنید تا یادداشتهایتان کامل شود. در صورت امکان اختصارات (mnemonic) مربوط به خود را بسازید. همه اینها تکنیک‌های یادگیری فعال هستند. خواندن صرف، پاسیو (غیرفعال) و کمتر اثربخش است مگر اینکه شما یک حافظه تصویری داشته باشید. یادداشتهای شما باید قابل خواندن یا تایپ شده روی کامپیوتر باشند و برای زمان بازنگری جهت امتحان به راحتی قابل دسترس باشند.

۲. تا وقتی که پیدا کنید چه چیزی به درد شما می‌خورد

هر حال یک حدس بزنید. برای جواب نادرست، نمره منفی قرار ندارد. به دیگر بیان، هیچ جای خالی‌ای را در پاسخنامه یا صفحه کامپیوتر در USMLE باقی نگذارید. توجه کنید که این کار ممکن است برای برخی امتحان‌ها درست نباشد؛ برخی الگوریتم‌های نمره‌دهی برای پاسخ‌های نادرست نمره منفی قرار می‌دهند. مطمئن شوید که قوانین این امتحانات را بدانید.

استراتژی‌های فرم‌های خاص سؤال

برخی گروه‌های دانشجویی - اغلب به عنوان کسانی که خوب تست می‌زنند - ممکن است تمام جزئیات را درباره موضوع مطروحه ندانند اما اکثر اوقات عالی امتحان می‌دهند. راهبرد مورد استفاده توسط این‌ها یک راز نیست، هرچند افراد کمی متوجه می‌شوند که شکستن سؤالات به سؤالات ساده‌تر، چقدر آسان است. لیست این استراتژی‌ها در دسترس است (مثلاً در متون مورد ملی ممتحنین پزشکی).

الف) راهبردهای انتخاب بهترین پاسخ (از سؤال ۵ گزینه‌ای)

۱. بسیاری از سؤالات «ارتباط کلینیکی» در آزمون مورد صورت سؤال طولانی دارند و اطلاعات بالینی زیادی ارائه می‌دهند. اکثر داده‌های آورده شده ممکن است غیرمرتبط باشند. چالش یافتن آنچه پرسیده شده، می‌شود. یک روش به ویژه وقتی با سؤال طولانی روبرو می‌شوید، این است که ابتدا جمله آخر را بخوانید و سپس پاسخها را بنگرید. ماهیت جمله آخر و پاسخها اغلب کلیدی برای فهمیدن بخش مرتبط و غیرمرتبط صورت سؤال را فراهم می‌کند.
۲. اگر ۲ جمله متضاد هم هستند (یعنی فقط یکی می‌تواند درست باشد)، خوش‌شناسی این است که یکی از دو تا پاسخ درست باشد (یعنی ۳ گزینه دیگر کنار می‌روند) برای مثال:

۱. در درمان دوز بیش از حد کینیدین، بهترین راهکار:
الف) اسیدی کردن ادرار
ب) تجویز شلاتور کلسیم مانند EDTA

دیگر توسعه سؤال به روش زیر است: اگر دارویی که با کینتیک درجه صفر حذف می‌شود بیابید از خود بپرسید چه داروهای دیگری را می‌شناسم که با کلینیک درجه صفر حذف می‌شوند؟ به طور مشابه، اگر سؤالی آمد که روی این نکته که بتابلاکرها در آنزین وازواسپاستیک کنترااندیکه هستند متمرکز است از خود بپرسید، بتابلاکرها در چه شرایط دیگری کنترااندیکه هستند؟ این یادداشت‌ها سبب می‌شود لیست شخصی شما در مورد مواردی که اغلب از دست می‌دهید، هدفمند و کارساز باشد.

استراتژی‌هایی که برای همه آزمون‌ها کاربرد دارند

سه قانون کلی در همه امتحانات به کار می‌روند:

۱. زمانی که آزمون را شروع می‌کنید، قبل از پاسخدهی همه سؤالات را نگاه اجمالی کنید. اگر امتحان چند بخش دارد، زمان را برای هر بخش به نسبت دشواری و بلندی سؤالات آن اختصاص دهید. در هر بخش، نخست به سؤالات آسان پاسخ دهید، یک علامت در حاشیه سؤالاتی که باید به آنها بازگردید بگذارید. برای ذخیره زمان برای سؤالات سخت‌تر با برنامه‌ریزی ۱ دقیقه یا کمتر برای هر سؤال در آزمونهای تمرینی (مانند ضمیمه ۳ و ۴ در این کتاب) تمرین کنید. (زمان در امتحان USMLE حدود ۶۵-۵۵ ثانیه برای هر سؤال است.
۲. به دانشجویان، اغلب توصیه می‌شود تا از تغییر حدس اول‌شان در سؤالات چند گزینه‌ای اجتناب کنند. با این حال تحقیقات نشان داده است که دانشجویانی که از پاسخ سؤال مطمئن نبوده‌اند در ۵۵ درصد موارد از پاسخ غلط به پاسخ درست رسیده‌اند. بنابراین اگر شما از انتخاب اول خود برای یک سؤال مطمئن نیستید و در بررسی بیشتر یک پاسخ، بهتر به نظر شما می‌رسد، تحقیقات از یک تغییر - ولی فقط یک تغییر - حمایت می‌کند. برای امتیاز پاسخهای غلط، روش را درک کنید. USMLE برای پاسخ‌های غلط نمره منفی قرار نمی‌دهد. نمره شما جمع پاسخهای صحیح است. بنابراین حتی اگر نظری در مورد پاسخ درست ندارد به

آن معادل نصف اثر ایزوپرتنول است یک (a)....
 نامیده می‌شود.
 (الف) آگونیزست
 (ب) آنالوگ ایزوپرتنول
 (ج) آنتاگونیزست
 (د) آگونیزست نسبی

استفاده از گزینه a در انتهای صورت سؤال به جای an نشان می‌دهد که پاسخ باید با یک حرف صدادار شروع شود (یعنی گزینه "د"). کاربرد مشابه ممکن است در مورد اعداد به کار رود. توجه کنید که طراحان دقیق با قرار دادن حروف در گزینه‌ها و نه صورت سؤال از این اشتباه جلوگیری می‌کنند.

ه. یک جمله تنها به این دلیل که تغییر چند کلمه آن را صحیح‌تر از آنچه هست می‌کند، نادرست نیست. بهترین پاسخ را انتخاب کنید با "تنها جمله صحیح را انتخاب کنید." هم معنی نیستند.

(ب) راهکار برای سؤالات تمام عبارات درست‌اند به جز:

۱. این نوع سؤالات امروزه در USMLE به کار نمی‌روند زیرا مشکل ابهام دارند. با این حال هنوز در بسیاری امتحانات به کار می‌روند زیرا طراحان سؤال فکر می‌کنند که طرح این سؤالات راحت‌تر است. زمانی که با این نوع سؤال مواجه می‌شوید، به صورت یک سری سؤال درست / نادرست نگاه کنید که تنها یکی درست است. ممکن است علامت زدن هر پاسخ به درست یا نادرست به شما کمک کند.

۲. اگر ۲ جمله متضادند، پس یکی از آنها به قطع پاسخ درست (نادرست) خواهد بود زیرا هر دو گزینه نمی‌توانند درست باشند و این سؤالات دو پاسخ غلط هم ندارند. برای مثال:

۱. تمام گزینه‌های زیر از مصرف دیورتیک‌های تیازیدی حاصل می‌شوند به جز:
 (الف) هیپرگلیسمی
 (ب) هیپرناترمی

(ج) قلیایی کردن ادرار
 (د) دادن کلرید پتاسیم
 (ه) دادن پروکاینامید
 پاسخ صحیح گزینه الف است: اسیدی کردن ادرار.

جفت شدن پاسخ درست و گزینه مخالف آن (الف و ج)، طراح منظور خود را بیان کرده و سه گزینه دیگر «پرکننده» هستند. بنابراین اگر شما پاسخ را نمی‌دانید بهتر است بین الف و ج حدسی بزنید. (۵۰٪ احتمال موفقیت). توجه کنید که این راهکار تنها زمانی که باید حدس بزنید درست است اکثر طراحان جفت متضاد را به عنوان حذف گزینه قرار می‌دهد. قانون دیگر، تنها زمانی که شما باید حدس بزنید، قانون "گزینه طولانی‌تر" است. وقتی تمام پاسخها در سؤال چند گزینه‌ای نسبتاً طولانی‌اند، اغلب پاسخ درست طولانی‌ترین است. مجدداً توجه کنید که طراح سؤال ممکن است گزینه نادرست را طولانی قرار داده باشد تا این راهکار کارساز نباشد.

۳. جملاتی که حاوی لغات "همیشه"، "هرگز"، "باید must" و مانند این‌ها هستند معمولاً اشتباهند برای مثال، استیل‌کولین همیشه ضربان قلب را وقتی به صورت IV داده شود بالا می‌برد زیرا فشار خون را کاهش داده و تاکی‌کاردی رفلکسی با واسطه بارورسپتور می‌دهد.

جمله اشتباه است چون با وجودیکه استیل‌کولین اغلب ضربان قلب را با مکانیسم رفلکسی بالا می‌برد، اما می‌تواند برادی‌کاردی هم ایجاد نماید (وقتی به صورت بولوس داده شود به میزان کافی به گره سینوسی می‌رسد و برادی‌کاردی اولیه می‌دهد). استفاده از کلمات تحریکی مانند "همیشه" و "باید" نشان می‌دهد که طراح برخی استثنائات را در ذهن دارد. با این حال، هوشیار باشید زیرا گاهی گزینه‌های دارای کلمات تحریک (trigger) درست هستند.

۴. گزینه‌هایی که از نظر گرامری صورت سؤال را کامل نمی‌کنند معمولاً اشتباهند مثلاً:

۱. یک دارو که روی گیرنده‌ی بتا اثر می‌کند و اثر حداکثر

(ج) هیپوناترمی

(د) هیپراوریسمی

(ه) آلكالوز متابوليك

جواب درست گزینه ب، هیپرناترمی است.

احتمال اینکه دیورتیک‌های تیازیدی بر غلظت سرمی سدیم اثر نمی‌گذارند ممکن نیست زیرا در این صورت ۲ گزینه غلط می‌شود هم‌چنین تا حدی بعید است که یک دارو دو اثر متضاد بگذارد بنابراین احتمالاً یکی از آنها درست (غلط) است.

۳. اگر گزینه‌ها حاوی دو داروی با شباهت بالا بود، سپس هیچ یک از آنها احتمال درست (غلط) نیست برای مثال:

۱. یک مرد جوان معتاد پس از مصرف غیرقانونی

سکوباربیتال دچار علائم شدید سندرم ترک شامل

تهوع، استفراغ و تشنجهای پریودیک شده است

کدام داروی زیر علائم او را بهتر نمی‌کند؟

(الف) بوسپیرون

(ب) کلردیازپوکساید

(ج) دیازپام

(د) میدازولام

(ه) فنوباریتال

اگر بدانید که کلردیازپوکساید، دیازپام و میدازولام همگی

بنزودیازپین با اثرات فارماکولوژیک یکسان هستند، شما

می‌توانید به راحتی هر سه آنها را حذف کنید.

پ) استراتژی برای سوالات matching-type

سوالات matching معمولاً شناخت نام را تست می‌کنند و

اثربخش‌ترین رویکرد خواندن صورت هر سؤال و نگاه کردن

به گزینه‌ها از آغاز و برداشتن اولین تطابق است. این کار به

ویژه در سوالات matching طولانی که خواندن تمام لیست

وقت‌گیر است مفید است. گاهی استراتژی فوق برای سوالات

خواهان بهترین جواب به کار می‌رود.

ت) استراتژی برای سوالات نوع ۱ و ۲ و ۳

درست هستند گزینه الف را بزنید.

این نوع سوالات به نام 'نوع K' از USMLE حذف شده‌اند

و بنابراین دیگر در سوالات تمرینی این کتاب آورده نشده‌اند
با اینحال هنوز در بسیاری امتحانات به کار می‌روند.

برای این نوع سوالات، به ندرت لازم است هر ۴ جمله را
بدانیم تا به جواب درست برسیم. دانشجو باید.....انتخاب کند:

(الف) اگر فقط ۱ و ۲ و ۳ درست‌اند.

(ب) اگر فقط ۱ و ۳ درست‌اند.

(ج) اگر فقط ۲ و ۴ درست‌اند.

(د) اگر فقط ۴ درست است.

(ه) اگر همه درست هستند.

۱. اگر جمله ۱ درست و ۲ غلط است جواب باید ب باشد

(یعنی ۱ و ۳ درست‌اند) شما نیاز به دانستن چیزی درباره

۳ و ۴ ندارید.

۲. اگر ۱ غلط است، جواب‌های الف و ب و ه حذف می‌شوند.

روی جملات ۲ و ۴ تمرکز کنید.

۳. شماره ۱ را برعکس کنید اگر ۱ غلط و ۲ درست است

جواب ج است (یعنی ۲ و ۴ درست‌اند).

۴. اگر جمله ۲ درست و ۴ غلط است پاسخ الف است (یعنی ۱

و ۳ باید درست باشد و شما لازم نیست به آنها نگاه کنید

(مثال پایین را ببینید).

۵. اگر جمله ۱ و ۲ و ۴ درست‌اند پاسخ باید ه باشد شما لازم

نیست درباره ۳ چیزی بدانید.

۶. به طور مشابه اگر جمله ۲ و ۳ درست و ۴ غلط است، پاسخ

باید الف باشد و جمله ۱ باید درست باشد.

۷. اگر جمله ۲ و ۳ و ۴ درست‌اند پاسخ باید ه باشد و جمله ۱

باید درست باشد.

بدون شک بیشتر این قوانین صادق‌اند. به طور کل اگر

شما بدانید ۲ یا ۳ از ۴ جمله در هر سؤال درست یا غلط

هستند (یعنی ۷۵-۵۰ درصد گزینه‌ها)، شما باید در این

سوالات نمره کامل را بیاورید. بهترین راه برای یادگیری این

قوانین به کار بردن آنها در سوالات تمرینی است تا اصول

کاملاً جا بیفتند.

سؤال زیر را در نظر بگیرید. با استفاده از قوانین فوق باید

بتواند به درستی به آن پاسخ دهید حتی اگر دلیلی وجود

نداشته باشد که شما چیزی راجع به ۲ تا از ۴ جمله بدانید.

پاسخ در ادامه می‌یابد.

منابع

- Karpicke JD et al: Retrieval practice produces more learning than elaborative studying with concept mapping. *Science* 2011;331:772.
- Le T, V Bhushan: *First Aid for the USMLE STEP 1* 2015. McGraw-Hill, 2015.
- Case SM, Swanson DB: *Constructing Written Test Questions for the Basic and Clinical Sciences*, 2nd ed. National Board of Medical Examiners, 1998. Available only from the World Wide Web ([www.nbme.org/Publications/Item-Writing Manual](http://www.nbme.org/Publications/Item-Writing_Manual)).
- Fischer MR, Herrmann S, Kopp V: Answering multiple-choice questions in high-stakes medical examinations. *Medical Education* 2005;39:890.
- Examination content description and sample test materials. National Board of Medical Examiners. Available annually from the USMLE World Wide Web page at www.usmle.org; 2015 version available at www.usmle.org/pdfs/bulletin/2015bulletin.pdf.

کدام یک از جملات زیر درست است (هستند)؟

۱. Struck bushel معادل ۲۱۵۰/۴۲ اینچ مکعب است.
۲. پزشکی یکی از علوم سلامت است.
۳. گوشت تازه سالمون آتلانتیک ۲۲۰ واحد ویتامین A در هر ۱۰۰ گرم قسمت خوراکی دارد.
۴. بقراط بنیانگذار سایکوانالیز مدرن است.

پاسخ گزینه الف است زیرا جمله‌ی ۲ کاملاً درست و ۴ نادرست است (اجازه بدهیم امتیاز آن را به فروید بدهیم). پاسخ تنها می‌تواند الف باشد و جمله ۱ و ۳ باید درست باشند.

کلمات کلیدی برای داروهای کلیدی

(داروها براساس نام انگلیسی مرتب شده‌اند)

کاتکول - ا - متیل ترانسفراز؛ DMARD: داروی ضد روماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری؛ ENS: سیستم عصبی روده‌ای؛ EPS: سیستم خارج هرمی؛ GABA: گاما - آمینوبوتیریک اسید؛ GI: معده‌ای - روده‌ای؛ GPCR: گیرنده جفت شده با پروتئین G، HF: نارسایی قلبی؛ HR: ضربان قلب؛ HTN: افزایش فشارخون؛ LMW: وزن پایین مولکولی؛ MAO: مونوآمین اکسیداز؛ MI: سکته قلبی، NSAID: داروی ضد التهاب غیراستروئیدی؛ PANS: سیستم عصبی اتونوم پاراسمپاتیک؛ RA: آرتریت روماتوئید؛ SANS: سیستم عصبی اتونوم سمپاتیک؛ TCA: ضد افسردگی سه حلقه‌ای؛ TNF: عامل نکروز تومور؛ TOX: سمیت؛ WBCs: گویچه‌های سفید خون.

فهرست زیر مجموعه‌ای از داروها را شامل می‌شود که در اکثر آزمون‌ها با آنها برخورد خواهید کرد. توضیحات فشرده‌ای در رابطه با هر دارو برای بازنگری ارائه شده است. از این فهرست به دو صورت می‌توانید استفاده کنید. می‌توانید روی ستون چپ را پوشانده و با خواندن نام دارو سعی کنید خصوصیات آن را به خاطر آورید. یا روی ستون راست را پوشانده و با خواندن توضیحات، سعی کنید نام دارو را به خاطر آورید. شماره‌های داخل پرانتز مربوط به فصلی می‌باشد که دارو در آن آمده است.

علائم و واژه‌های اختصاری شایع: ACE، آنزیم مبدل آنژیوتانسین؛ ADHD: اختلال بیش‌فعالی با نقصان توجه؛ ANS: سیستم عصبی اتونوم؛ AV: دهلیزی بطنی؛ BP: فشارخون؛ CNS: سیستم عصبی مرکزی؛ COMT:

توضیح

دارو

آنتی‌بادی تک‌دومانی که اتصال (گلیکوپروتئین IIb/IIIa) در پلاکت‌ها به فیبرینوژن را مهار می‌کند. برای پیشگیری از تشکیل لخته بعد از آنژیوپلاستی کرونر و در سندرم کرونر حاد به کار می‌رود. اپتی‌فیباتید و تیروفیبان نیز مهارکننده گلیکوپروتئین IIb/IIIa هستند (۳۴).	آبسیکسیماب (Abciximab)
تب‌بر و مسکن: مهارکننده بسیار ضعیف سیکلواکسیژناز؛ یک داروی ضدالتهاب محسوب نمی‌شود. ناراحتی گوارشی آن کمتر از آسپیرین است، ولی دوز بیش از حد آن خطرناک است. سمیت: نکروز کبدی. پادزر: استیل سیستئین (۳۶).	استامینوفن (Acetaminophen)
دیورتیک مهارکننده کربنیک آنهیدراز که بر توبول خمیده پروگسیمال اثر می‌گذارد: دیورز NaHCO_3 ایجاد می‌کند که با تخلیه بیکربنات، عملکرد آن محدود می‌شود. در گلوکوم و بیماری کوهستان به کار می‌رود. عوارض: گزگز، انسفالوپاتی کبدی. دورزولامید و برینزولامید آنالوگ‌های موضعی برای گلوکوم هستند (۱۵).	استازولامید (Acetazolamide)
سردسته مقلدهای کولینرژیک: ناقل عصبی در CNS، اعصاب روده‌ای، تمام عقده‌های عصبی اتونوم، سیناپس‌های پس عقده‌ای پاراسمپاتیک، الیاف پس عقده‌ای سمپاتیک مربوط به غدد عرق، و سیناپس‌های صفحه انتهایی عضلات اسکلتی می‌باشد (۷ و ۶).	استیل‌کولین (Acetylcholine)

ضد ویروس: ساخت DNA را در HSV و VZV مهار می‌کند. در بدن باید توسط تیمیدین کیناز و ویروسی فعال گردد. (سویه‌های TK⁻ مقاوم هستند). عوارض: اختلالات رفتاری و عوارض کلیوی (دفع بلور در ادرار) اما سرکوب مغز استخوان حداقل است. **فامسیکلوویر، پنسیکلوویر و والاسیکلوویر** داروهای مشابه اما با نیمه عمر طولانی‌تر هستند (۴۹).

ضد آریتمی (گروه متفرقه): فقط از راه تزریقی به کار می‌رود. گره AV را هیپرپلاریزه و هدایت را به مدت ۱۰ تا ۱۵ ثانیه متوقف می‌کند. در آریتمی‌های بازچرخش گرهی به کار می‌رود. عوارض: افت فشارخون، برافروختگی، درد قفسه سینه (۱۴).

سردسته آگونیست‌های سریع‌الاثرا ۲: در درمان آسم حاد به کار می‌رود. عوارض: تکیکاردی، آریتمی، لرزش. **متوپروترونول، و تربوتالین** اثر مشابه دارند. فورمترونول و سالمترونول (آنالوگ با فعالیت آهسته): برای پیشگیری به کار می‌روند (۲۰ و ۹).

بیس فسفونات: دوز پایین آن به افزایش چگالی ماده معدنی استخوان و کاهش خطر شکستگی‌ها کمک می‌کند و در استئوپروز و هایپرکلسمی ناشی از بدخیمی‌ها و بیماری‌ها به کار می‌رود. دوزهای بالاتر کلسیم سرم را کاهش می‌دهد. عوارض: زخم مری و معده در دوزهای پایین. نارسایی کلیه و استئونکروز فک در دوزهای بالا دیده می‌شود. سایر بیس فسفونات‌ها عبارتند از: **اتیدرونات، پامیدرونات و ریسدرونات** (۳۲).

ضد نفرس: مهارکننده غیر قابل برگشت گزانتین اکسیداز است و تولید اسیداوریک را کاهش می‌دهد. برای درمان نفرس و در شیمی درمانی سرطان (داروی کمکی) به کار می‌رود. متابولیسم آنالوگ‌های پورین را مهار می‌کند (مرکاپتوپورین، آزاتیوپرین). **فیوکسوستات** اثرات مشابه دارد (۳۶).

ترومبولیتیک: فعال کننده پلازمینوژن بافتی نو ترکیب انسانی. در انفارکتوس حاد میوکارد (برای بازگشایی رگ کرونر مسدود)، آمبولی ریوی و سکتة مغزی به کار می‌رود. **رتپلاز و تنکتپلاز** اثرات مشابه دارند. **استریتوگیناز** یک پروتئین باکتریایی با اثرات ترومبولیتیک (ضد ترومبوز) است. عوارض: خونریزی (۳۴). دیورتیک نگهدارنده پتاسیم. کانال‌های سدیم را در توبول‌های جمع‌کننده قشری مهار می‌کند. عوارض: هیپرکالمی (۱۵).

ضد آریتمی کلاس III (و سایر کلاس‌ها). یک داروی وسیع‌الطیف است که کانال‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم و گیرنده‌های بتا را مهار می‌کند. کارایی زیاد و نیمه عمر بسیار طولانی (چند هفته تا چند ماه) دارد. عوارض: رسوبات در بافت‌ها، تغییر رنگ پوست، هیپوتریوئیدی یا هیپرتریوئیدی، فیبروز ریوی، التهاب عصب اپتیک (۱۴).

مقلد سمپاتیک غیر مستقیم: ذخایر کاتکول آمین را از پایانه‌های عصبی آزاد می‌کند. قابلیت سوء مصرف بالایی دارد و به شدت محرک CNS است. در بیماری بیش‌فعالی همراه با اختلال در تمرکز، به منظور کاهش وزن در کوتاه مدت، و در نازک‌پسی به کار می‌رود. عوارض: سایکوز، افزایش فشارخون، انفارکتوس میوکارد، تشنج. سایر مقلدهای سمپاتیکی غیر مستقیم: **اقد رین، پسودواقد رین، متیل فنیدیت، تیرامین** (۹ و ۳۲).

ضد قارچ: یک پلی‌ان داروی انتخابی برای برخی مایکوزهای سیستمیک است. با اتصال به ارگوسترول، نفوذپذیری غشاء سلولی قارچ را مختل می‌کند. عوارض: لرز، تب، افت فشارخون، عوارض کلیوی (که محدودکننده دوز است و با استفاده از فرمولاسیون لیپوزومی کاهش می‌یابد) (۴۸).

پنی‌سیلین: طیف فعالیت آن وسیع‌تر از پنی‌سیلین G است. نسبت به پنی‌سیلین‌ها حساس است، مگر به همراه سولباکتام تجویز شود. علاوه بر ارگاناسم‌هایی که پنی‌سیلین G بر آنها مؤثر است، بر *H. E. coli* و *P. mirabilis influenzae* و شیگلا اثر دارد. اگر به همراه آمینوگلیکوزیدها تجویز شود، تأثیر همافزا بر آنتروکوک و لیستریا مشاهده می‌گردد. عوارض: آلرژی به پنی‌سیلین؛ عوارض گوارشی بیشتر نسبت به سایر پنی‌سیلین‌ها؛ بثورات جلدی ماکولوپاپولار. آموکسی‌سیلین فراهمی زیستی خوراکی بهتر و عوارض گوارشی کمتر دارد. به همراه کلارولانات، که یک مهارکننده پنی‌سیلیناز است، به کار می‌رود (۴۳).

آسیکلوویر
(Acyclovir)

آدنوزین
(Adenosine)

آل‌بوترونول
(Albuterol)

آلندرونات
(Alendronate)

آلوپورینول
(Allopurinol)

آلتپلاز (t-PA)
(Alteplase)

آمیلوراید
(Amiloride)

آمیودارون
(Amiodarone)

آمفتامین
(Amphetamine)

آمفوتریسین B
(Amphotericin B)

آمپی‌سیلین
(Ampicillin)

مهارکننده آروماتاز: سرده‌سته مهارکننده‌های آنزیم مبدل تستسترون به استرادیول. در سرطان‌های پستان وابسته به استروژن به کار می‌رود. لتروزول داروی مشابه است. اگز‌مستان یک مهارکننده غیرقابل برگشت آروماتاز است (۵۴ و ۴۰).	آناستروزول (Anastrozole)
NSAID: مهارکننده برگشت‌ناپذیر COX-1 و COX-2 است. یک داروی قوی ضدپلاکت، تب‌بر، مسکن و ضدالتهاب است. عوارض: زخم گوارشی، آلرژی، انقباض برونش، سالیسیلیزم، سمیت کلیوی. سایر NSAID ها: ایبوپروفن ، اندومتاسین ، کتورولاک ، ناپروکسن (۳۴ و ۳۶).	آسپرین (Aspirin)
مهارکننده انتخابی β_1 : حلالیت آن در چربی کم است. تأثیر کمی بر CNS دارد. در افراد مبتلا به فشارخون بالا و آنزیم صدری تجویز می‌شود. یادآوری : نام ژنریک مهارکننده‌های انتخابی β_1 از A تا M است بجز کارتنولول، کارودیلول و لابتالول. عوارض: بلوک AV، آسم، برادیکاردی، نارسایی قلب (۱۰).	آتنولول (Atenolol)
مهارکننده نمونه گیرنده‌های موسکاربینی: محلول در چربی است و بر CNS اثر می‌گذارد. آنتی‌دوت مسمومیت با کولین استراز. عوارض: برافروختگی، خشکی مخاط‌ها، احتباس ادرار، میدریاز، اختلالات رفتاری. (قرمز مانند لبو، خشک مانند استخوان، کور مانند خفاش، دیوانه مانند hatter) سیکلوپنتولات و تروپیکامید داروهای آنتی‌موسکاربینی هستند که در چشم‌پزشکی به کار می‌روند؛ و فلج عضلات مژگانی و میدریاز ایجاد می‌کنند. گلیکوپیرولات : ضد‌موسکاربینی با اثرات ناچیز بر CNS (۸ و ۵۸).	آتروپین (Atropine)
آنتی‌بیوتیک ماکرولید: مشابه اریترومايسين است، اما فعالیت بیشتری علیه <i>H. influenzae</i> ، کلامیدیا و استرپتوکوک دارد. دفع آن از راه کلیه است. نیمه‌عمر طولانی به دلیل تجمع بافتی می‌باشد. عوارض: ناراحتی گوارشی (اما متابولیسم داروها را مهار نمی‌کند). کلاریترومایسین مشابه آن است اما نیمه‌عمر کوتاه‌تری دارد و متابولیسم دارویی را مهار می‌کند (۴۴).	آزیترومایسین (Azithromycin)
آنالوگ GABA: یک داروی اسپاسمولیتیک است که از راه خوراکی تجویز می‌شود. گیرنده‌های GABA _B را در نخاع فعال می‌کند (۲۷).	باکلوفن (Baclofen)
یک داروی آنتی‌موسکاربینی با تأثیر مرکزی است که در پارکینسونیسم به کار می‌رود. عوارض: عوارض آنتی‌موسکاربینی (۸ و ۲۸).	بنزتروپین (Benztropine)
سموم حاصل از کلستریدیوم بوتولینوم: آنزیم‌هایی هستند که پروتئین‌های پایانه عصب (مثل سیناپتوبروین) را تجزیه کرده و آزادسازی استیل‌کولین را از وزیکول‌ها مهار می‌کنند. از تزریق آن برای درمان دیستونی، چروک‌های سطحی صورت، و کاهش تعریق شدید استفاده می‌شود. سمیت: فلج (۶ و ۲۷).	بوتولینوم (Botulinum)
مشتق ارگوت: آگونیست دوپامین در CNS است و آزادسازی پرولاکتین را مهار می‌کند. داروی جایگزین در پارکینسونیسم و هیپرپرولاکتینمی است. عوارض: دیس‌کینزی، افت فشارخون (۱۶، ۲۸ و ۳۷).	بروموکریپتین (Bromocriptine)
بی‌حس‌کننده موضعی. یک آمید طولانی‌اثر است. عوارض: سمیت قلبی - عروقی آن از سایر بی‌حس‌کننده‌های موضعی بیشتر است (۲۶).	بویواکائین (Bupivacaine)
اوپیوئید: آگونیست نسبی بلند‌اثر گیرنده‌های مو. ضددرد (نه در حد مورفین) و مؤثر برای سم‌زدایی و ترک وابستگی به اوپیوئیدها. سایر آگونیست - آنتاگونیست‌های مختلط: نالبوفین ، گیرنده‌های کاپا را فعال و به طور اندکی گیرنده‌های مو را مهار می‌کند؛ پنتازوسین آگونیست کاپا و آنتاگونیست ضعیف مو یا آگونیست نسبی است (۳۱).	بوپرنورفین (Buprenorphine)
ضد افسردگی و مورد استفاده در ترک سیگار: مکانیسم اثر نامشخص، اما تأثیر مستقیم روی آمین‌های CNS ندارد. عوارض: بی‌قراری، اضطراب، تشدید علائم سایکوز و در مقادیر بالا تشنج (۳۰).	بوپروپیون (Bupropion)
هورمون پپتیدی مترشحه از تیروئید. کلسیم سرم و فسفات سرم را با کاهش جذب استخوانی، کاهش می‌دهد. به صورت اسپری بینی و تزریق زیرجلدی مصرف می‌شود. عوارض: رینیت همراه با اسپری بینی (۴۲).	کلسی‌تونین
مهارکننده ACE: در فشارخون بالا، نفروپاتی دیابتی و CHF به کار می‌رود. عوارض: هیپرکالمی، آسیب کلیوی جنین، سرفه. بنزپریل ، انالاپریل ، لیزینوپریل و کیناپریل ، دیگر مهارکننده‌های ACE هستند (۱۱، ۱۳ و ۱۷).	کاپتوپریل (Captopril)

کاربامازپین (Carbamazepine)	ضد صرع: در صرع تونیک-کلونیک و پارشیل به کار می‌رود. کانال‌های سدیم را در غشاهای عصبی مهار می‌کند. داروی انتخابی برای نورالژی سه قلو و داروی جایگزین در احتلال دوقطبی است. عوارض: سرکوب CNS، سرکوب مغز استخوان، القاکننده آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو، باهمجاری‌های حسی (۲۴ و ۲۹).
کارودیلول (Carvedilol)	مهارکننده گیرنده آدرنرژیک: ترکیبی از دوایزومر که یکی مهارکننده غیرانتخابی بنا و دیگری مهارکننده β_1 است. مورد استفاده در فشارخون. طول عمر بیماران مبتلا به CHF را افزایش می‌دهد. عوارض: آسم، تضعیف قلبی عروقی. لاپتالول داروی مشابه است (۱۰ و ۱۳، ۱۱).
کاسپوفونگین (Caspofungin)	ضد قارچ: سر دسته اکینوکاندین‌ها، مهارکننده ساخت بتا (۱ و ۳) گلوکان که یک جزء دیواره سلولی است. به صورت وریدی برای عفونت‌های منتشر کاندیدا و اسپریلوس به کار می‌رود. عوارض: تأثیرات گوارشی، گرگرفتگی. سطوح سرمی سیکلوسپورین را افزایش می‌دهد (در ترکیب با هم استفاده نشود). (۴۸)
سفازولین (Cefazolin)	سفالوسپورین نسل اول: یک بتا لاکتام باکتری‌کش و مهارکننده ساخت دیواره سلولی می‌باشد. برکوکسی‌های گرم-مثبت، <i>E. coli</i> و کلبیلا مؤثر است. ولی به CSF وارد نمی‌شود. عوارض: احتمال الرژی وجود دارد؛ واکنش متقاطع نسبی با پنی‌سیلین‌ها (۴۳).
سفتریاکسون (Ceftriaxone)	سفالوسپورین نسل سوم: بر بسیاری از باکتری‌ها، از جمله پنوموکوک، گونوکوک (داروی انتخابی) و باسیل‌های گرم-منفی مؤثر است. به CNS وارد و در مننژیت باکتریایی تجویز می‌شود. سفتوتاکسیم و سفتازیدیم ، سایر سفالوسپورین‌های نسل سوم هستند (۴۳).
سلکوکسیب (Celecoxib)	مهارکننده انتخابی COX-2 است. عوارض گوارشی کمتری نسبت به NSAIDهای غیرانتخابی دارد. عوارض: عوارض کلیوی، افزایش خطر ترومبوز و سکت قلبی و مغزی (۳۶).
کلرامفنیکل (Chloramphenicol)	آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف است. ساخت پروتئین (50S) را مهار می‌کند. صرفاً به عنوان داروی جایگزین در مننژیت باکتریایی، عفونت‌های بی‌هوازی و سالمونلای به کار می‌رود. عوارض: سرکوب برگشت‌پذیر معر استخوان، کم‌خونی آپلاستیک، سندرم شیرخوار خاکستری (۴۴).
کلروکین (Chloroquine)	ضدمالاریا: یک شیزونت‌کش خونی است که برای درمان و پیشگیری در مناطقی که <i>P. falciparum</i> حساس می‌باشد، به کار می‌رود. با اتصال به hemin، عملکرد غشاء سلولی را مختل می‌کند. مقاومت در اثر خروج دارو از سلول توسط پمپ P-گلایکوپروتئین روی می‌دهد. عوارض: ناراحتی گوارشی و بثورات جلدی در دور پایین؛ نوروپاتی محیطی، ضایعات جلدی، اختلالات شنوایی، اختلالات بینایی و عوارض قلبی شبه کینیدین در دوز بالا (۵۲).
کلرفنیرامین (Chlorpheniramine)	آنتی‌هیستامین نسل اول: گیرنده H_1 را مهار می‌کند. عوارض: خواب‌آلودگی خفیف، و مهار عملکرد CNS کمتر از دیفن‌هیدرامین (ANS: سیستم عصبی اتونوم) (۱۶).
کلرپرومازین (Chlorpromazine)	آنتی‌سایکوتیک فنوتیازین: اکثر گیرنده‌های دوپامین را در CNS مهار می‌کند. عوارض: عوارض شبه‌آتروپیک، عوارض خارج هرمی، هیپرپرولاکتینمی، افت فشارخون وضعیتی، خواب‌آلودگی، تشنج (در موارد مسمومیت)، تشدید اثر سایر سرکوب‌کننده‌های CNS. سایر فنوتیازین‌ها: فلوفنازین و تری‌فلوپرازین (آنتی‌سایکوتیک)، پروکلرپرازین (ضداستفراغ)، پرومتازین (اوام‌بخشی پیش از عمل) (۳۹).
کلستیرامین (Cholestyramine)	رزین متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی: در روده به اسیدهای صفراوی متصل می‌شود و در کبد، کلسترول را عمدتاً به سمت تولید اسیدهای صفراوی می‌کشد (به جای ساخت لیپوپروتئین‌های در گردش). عوارض: یبوست، نفخ؛ جذب سایر داروها را مختل می‌کند. کلستیپول و کله‌سولام داروهای مشابه هستند (۳۵).
سایمتیدین (Cimetidine)	مهارکننده گیرنده H_2 در بیماری اسید-پپتیک به کار می‌رود. عوارض: متابولیسم کبدی داروها را مهار می‌کند؛ عوارض آنتی‌آندروژن دارد. رانیتیدین ، فاموتیدین و نیزاتیدین ، داروهای مشابه با عوارض کمتر هستند (۵۹ و ۱۶).

درمان هیپربارتیروئیدی. مکانیسم: گیرنده حساس به کلسیم را فعال می‌کند. خوراکی تجویز نشود. سمیت: تهوع، هیپوکلسمی، استخوان آدینامیک (۴۲).	سیناکلست
آنتی‌بیوتیک فلوروکینولون نسل دوم: یک داروی باکتری‌کش و مهارکننده توپوایزومرازها است. بر <i>H. influenzae</i> ، <i>E. coli</i> ، کامپیلوباکتر، آنتروباکتر، پسرودومونا و شیگلا مؤثر است. عوارض: اختلال عملکرد CNS، ناراحتی گوارشی، اضافه شدن عفونت، اختلالات کلاژن (در اطفال و زنان باردار نباید تجویز شود). تداخلات: متابولیسم کافئین، تیوفیلین و وارفارین را مختل می‌کند. لوفلوکسازین را نیز ببینید (۴۶).	سیپروفلوکسازین (Ciprofloxacin)
داروی آلکیل‌کننده ضدسرطان و حاوی پلاتین. در تومورهای توپیر (از جمله بیضه و ریه) به کار می‌رود. عوارض: عوارض عصبی و کلیوی. کربوپلاتین و اکسالیپلاتین داروی مشابه هستند (۵۴).	سیس پلاتین (Cisplatin)
آنتی‌بیوتیک لینکوزامید: یک داروی باکتریostatیک است که ساخت پروتئین (50S) را مهار می‌کند. بر کوکسی‌های گرم - مثبت و <i>B. fragilis</i> مؤثر است. عوارض: ناراحتی گوارشی، کولیت غشاء کاذب (۴۴).	کلیندامایسین (Clindamycin)
تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERM)؛ صناعی، در نازایی برای القای تخمک‌گذاری از طریق مهار گیرنده‌های استروژن در هیپوفیز به کار می‌رود. می‌تواند بارداری چندقلو ایجاد کند (۴۰).	کلوامیفن (Clomiphene)
آگونیست α_2 : با اثر مرکزی، تکانه‌های سمپاتیکی را کاهش می‌دهد و فشارخون را پایین می‌آورد. در فشارخون بالا و ترک اعتیاد به کار می‌رود. عوارض: خواب‌آلودگی خفیف؛ قطع ناگهانی مصرف، عود فشارخون را به همراه دارد (۳۲، ۱۱ و ۹). متیل‌دوپا را نیز ببینید.	کلونیدین (Clonidine)
داروی ضد پلاکتی، پیش‌دارو، متابولیت فعال با مهار گیرنده‌های ADP پلاکت، از تجمع پلاکتها جلوگیری می‌کند. در حملات ایسکمیک گذرا، پیشگیری از سکتة مغزی، و بازگشایی رگ بعد از استنت‌گذاری کرونر تجویز می‌شود. عوارض: خونریزی، نوتروپنی. تیکلوپیدین پراسوگرل، تیکاگرلور و داروهای مشابه هستند، تیکاگرلور پیش‌دارو نیست و تیکلوپیدین خطر نوتروپنی و TTP بالاتری دارد (۳۴).	کلوپیدوگرل (Clopidogrel)
مقلد سمپاتیک غیرمستقیم: برداشت آمین‌ها را توسط پایانه‌های عصبی مهار می‌کند. نوع استری آن، بی‌حس کننده موضعی است. محرک شدید CNS است و سرخوشی ایجاد می‌کند. قابلیت سوءمصرف زیادی دارد و وابستگی شدیدی ایجاد می‌کند. عوارض: فشارخون، سایکوز، آریتمی‌های قلبی، تشنج (۳۲، ۲۶ و ۹).	کوکائین (Cocaine)
مهارکننده مونتاژ میکروتوبول‌ها: تحرک و فاگوسیتوز گلبول‌های سفید را در مفاصل مبتلا به التهاب در اثر نقرس کاهش می‌دهد. در نقرس مزمن مفید است. عوارض: آسیب‌های گوارشی (اغلب شدید)، کبدی و کلیوی (۲۶).	کلشی‌سین (Colchicine)
ضدسرطان و سرکوب‌کننده ایمنی: داروی آلکیل‌کننده غیراختصاصی برای چرخه سلولی. عوارض: ریزش مو، ناراحتی گوارشی، سیستیت خونریزی‌دهنده (مسنا استفاده می‌شود)، سرکوب مغز استخوان (۵۵ و ۵۴).	سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide)
سرکوب‌کننده ایمنی: یک لیگاند ایمونوفیلین است. این دارو ساخت سیتوکین‌ها به وسیله سلول‌های T را مهار می‌کند. عوارض: عوارض کلیوی، نوروپاتی محیطی، افزایش فشارخون، تشنج. تاکرولیموس و سیرولیموس داروی مشابه هستند اما کیناز mTOR و پاسخ سلول‌های T نسبت به IL-2 را مهار می‌کنند (۵۵ و ۳۶).	سیکلوسپورین (Cyclosporine)
فرآورده‌های DNA نوترکیب: آلدسلوکین (IL-2) در سرطان کلیه به کار می‌رود؛ اریتروپویتین (در کم‌خونی‌ها تجویز می‌شود)؛ فیلگراستیم (G-CSF) در نوتروپنی به کار می‌رود؛ اینترفرون آلفا (در هپاتیت B و C و در سرطان به کار می‌رود)؛ اینترفرون بتا (در اسکروز متعدد [MS] تجویز می‌شود)؛ اینترفرون گاما (در بیماری‌های گرانولوماتوی مزمن به کار می‌رود)؛ اوپرلوکین (IL-11) در ترومبوسیتوپنی تجویز می‌شود؛ سارگراموستیم (GM-CSF) در نوتروپنی به کار می‌رود (۵۴، ۵۵، ۴۹، ۳۶ و ۳۳).	سیتوکین‌ها (نوترکیب) (Cytokines)

دایگاتران	مهارکننده مستقیم ترومبین، خوراکی، دوز ثابت. نیاز به پایش ندارد اما می‌تواند با aPTT اندازه‌گیری شود. آرگاتروبان یک مهارکننده ترومبین با مولکول کوچک است و به صورت وریدی برای PCI به کار می‌رود. دیگر مهارکننده‌های مستقیم ترومبین عبارتند از: لپیرودین (شکل نو ترکیب پروتئین زالوی طبی) و بیوالیرودین . هر دو وریدی به کار می‌روند. مهارکننده‌های ترومبین در HIT به کار می‌روند. سمیت: خونریزی، پایش با aPTT.
دانترولن (Dantrolene)	شل‌کننده عضلانی: آزادسازی کلسیم را از رتیکولوم سارکوپلاسمیک عضله اسکلتی مهار می‌کند. در اسپاسم عضلانی (فلج مغزی، اسکروز متعدد [MS]، آسیب نخاعی) و در درمان اورژانسی هیپرترمی بدخیم به کار می‌رود (۲۹، ۲۷ و ۲۵).
دنوسوماب (Denosumab)	مهارکننده لیگاند RANK برای استئوپروز به کار می‌رود. مکانیسم اثر: اتصال به RANK و مهار آن در تحریک تمایز و عملکرد استئوکلاست. تزریق زیر پوستی هر ۶ ماه. عوارض: افزایش خطر عفونت.
دسموپرسین (Desmopressin)	آنالوگ ADH و انتخابی برای گیرنده‌های V_2 : در دیابت بی‌مزه هیپوفیزی و برای افزایش فاکتور VIII اختلالات خونریزی‌دهنده (هموفیلی و فون ویلبراند) به کار می‌رود. وازوپرسین (ADH) آگونیست گیرنده‌های V_1 و V_2 است و برای دیابت بی‌مزه هیپوفیزی و کنترل خونریزی از واریس‌های مری به کار می‌رود. کونیواپتان آنتاگونیست گیرنده‌های V_{1a} و V_2 و تولواپتان ، آنتاگونیست گیرنده‌های V_2 در درمان هیپوناترمی به کار می‌رود (۳۷، ۳۴ و ۱۵).
دiazepam (Diazepam)	بنزودیازپین: به گیرنده بنزودیازپین در کمپلکس گیرنده $GABA_A$ - کانال کلر متصل می‌شود. با افزایش دهات باز شدن کانال، تأثیر مهارری گابا را افزایش می‌دهد (با فتوباریتال مقایسه کنید). کاربردها: اختلالات اضطرابی، سم‌زدایی اتانول، اسپاسم عضلانی، استاتوس اپی‌لپتیکوس (صرع پایدار). سایر بنزودیازپین‌ها شامل آلپرازولام، لورازپام، میدازولام، تریازولام. عوارض: وابستگی، تشدید اثر سایر سرکوب‌کننده‌های CNS (۳۲، ۲۷، ۲۴ و ۲۲).
دیگوکسین (Digoxin)	گلیکوزید قلبی: داروی اینوتروپیک مثبت که در CHF به کار می‌رود. نیمه‌عمر آن ۴۰ ساعت است و از راه کلیه دفع می‌شود. $Na^+/K^+ ATPase$ را مهار می‌کند. عوارض: آریتمی ناشی از بیش‌بار کلسیم، ناراحتی گوارشی (۱۴ و ۱۳).
دیفن‌هیدرامین (Diphenhydramine)	آنتی‌هیستامین مهارکننده گیرنده H_1 : در تب یونجه، بیماری مسافرت و دیس‌تونی‌ها به کار می‌رود. عوارض: عوارض آنتی‌موسکارینی، مهار گیرنده‌های آلفا، خواب‌آلودگی. دوکسی‌لامین داروی مشابه است (۵۹ و ۱۶).
دوپامین (Dopamine)	ناقل عصبی و آگونیست گیرنده‌های دوپامین: در شوک، برای افزایش جریان خون کلیوی (دوز پایین) و تأثیر اینوتروپیک مثبت (دوز متوسط) تجویز می‌شود (۳۷، ۲۹، ۲۸، ۲۱، ۱۳، ۹ و ۶).
دوکسوروبیسین (Doxorubicin)	ضدسرطان. داروی آنتراسیکلین (غیراختصاصی برای چرخه سلولی). با قرار گرفتن در بین جفت بازها، عملکرد DNA را مختل، توپوایزومرازها را مهار و رادیکال‌های آزاد سمی را آزاد می‌کند. عوارض: کاردیومیوپاتی (دکسرازوکسان پادزهر آن است)، سرکوب مغز استخوان. دانوروبیسین داروی مشابه است (۵۴).
داکسی‌سیکلین (Doxycycline)	آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین: ساخت پروتئین (30S) را مهار می‌کند. نسبت به سایر تتراسیکلین‌ها، بر کلامیدیا و در بیماری لایم مؤثرتر است. در پیشگیری از مالاریا به کار می‌رود. برخلاف سایر تتراسیکلین‌ها، عمدتاً از راه مدفوع دفع می‌شود و نیمه عمر طولانی‌تر دارد. عوارض: به تتراسیکلین مراجعه کنید (۵۳ و ۴۴).
ادروفونیوم (Edrophonium)	مهارکننده کولین‌استراز: نیمه‌عمر بسیار کوتاه (۱۵ دقیقه) دارد. در تشخیص میاستنی گراو و برای افتراق بحران میاستنی از بحران کولینرژیک به کار می‌رود (۷).
افاویرنز (Efavirenz)	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی (NNRTI): در رژیم‌های ترکیبی علیه HIV به کار می‌رود. عوارض: یثورات جلدی، عوارض CNS. در حاملگی ممنوع است. سایر NNRTI‌ها عبارتند از دلاویردین ، نویراپین (۴۹).

ضد ویروسی: مهارکننده اتصال HIV به همراه دیگر رژیم‌ها. عوارض: واکنش محل تزریق و به ندرت افزایش حساسیت (۴۹).	انفویتید (Enfuvirtide)
هپارین با وزن مولکولی پایین (LMW): تأثیر اصلی آن بر آنتی‌فاکتور X_a و به میزان کمتر بر ترومبین است. تست aPTT برای ارزیابی آن قابل اعتماد نیست. سایر فرآورده‌های شبه‌هپارین LMW عبارتند از دالتپارین، تینزپارین . عوارض: خونریزی (۳۴).	انوکسپارین (Enoxaparin)
مهارکننده COMT: دسترسی لوودوپا را به نورون‌های CNS افزایش می‌دهد. داروی کمکی در بیماری پارکینسون است. عوارض: عوارض لوودوپا را تشدید می‌کند. تولکاپون اثرات و کاربرد بالینی مشابه دارد، اما ممکن است عوارض کبدی ایجاد کند (۲۸).	انتاکاپون (Entacapone)
مقلد سمپاتیک غیر مستقیم: مشابه آمفتامین می‌باشد، اما تأثیر آن بر CNS کمتر و بر عضله صاف بیشتر است. در فرآورده‌های گیاهی (مانند Mahuang) و داروهای بی‌نسخه کاهش وزن وجود دارد. عوارض: افزایش فشارخون، سکتة مغزی، انفارکتوس میوکارد (۹ و ۶۱).	افدرین (Ephedrine)
آگونیست گیرنده آدرنرژیک: محصول مدولای آدرنال و برخی نورون‌های CNS است. به تمام گیرنده‌های آلفا و بتا تمایل دارد. کاربردهای آن عبارتند از: آسم، داروی کمکی به همراه بی‌حس‌کننده‌های موضعی (برای توقف خونریزی)، داروی انتخابی در آنافیلاکسی. عوارض: تکیکاردی، افزایش فشارخون، انفارکتوس میوکارد، ادم ریوی و خونریزی (۹ و ۶).	اپی نفرین (Epinephrine)
ارگونوین، ارگو تامین : انقباض عروقی درازمدت و انقباض رحمی ایجاد می‌کنند. در میگرن و طب زنان به کار می‌روند. عوارض: اسپاسم عروقی (از جمله کرونرها) (۲۸ و ۱۶).	آلکالوئیدهای ارگوت (Ergot alkaloids)
آنتی‌بیوتیک ماکرولید: یک داروی باکتریostatیک و مهارکننده ساخت پروتئین (50S) است. بر کوکسی‌ها و باسیل‌های گرم - مثبت، <i>M. pneumoniae</i> ، <i>تیبونلا پنومونیا</i> و <i>C. trachomatis</i> مؤثر است. عوارض: زردی کلتاتیک (نوع استولت در بارداری نباید تجویز شود)، مهارکننده آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو، تداخل با سیسپارید، تثویلی و وارفارین. سایر آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی شامل آزیترومایسین و کلاریترومایسین هستند (۴۴).	اریترومایسین (Erythromycin)
فاکتور رشد محرک خونسازی: تولید RBC را تحریک می‌کند و باعث رها سازی آنها از مغز استخوان می‌شود. در کم‌خونی همراه با نارسایی کلیه و کم‌خونی ثانویه به شیمی‌درمانی سرطان به کار می‌رود. داربپوئیتین آلفا نیمه عمر طولانی تری دارد (۳۳).	اریتروپوئیتین (Erythropoietin)
DMARD: پروتئین نو ترکیب است که به $TNF-\alpha$ متصل می‌شود. مکانیسم اثر آن مشابه اینفلیکسیماب و آدالیموماب است. در آرتریت روماتوئید و احتمالاً سایر بیماری‌های التهابی شدید مؤثر است. عوارض: واکنش‌های محل تزریق، از جمله اریتم، خارش و تورم؛ احتمال عفونت و بدخیمی افزایش می‌یابد (۵۵ و ۳۶).	اتانرسپت (Etanercept)
ضد مایکوباکتری: مهارکننده ساخت آرابینوگالاکتان که جزئی از دیواره سلولی است؛ معمولاً در رژیم‌های دارویی استاندارد ضد سل به کار می‌رود. عوارض: اختلال عملکرد چشمی وابسته به دوز، سرگیجه، سردرد، هیپراوریسمی (۴۷).	اتامبوتول (Ethambutol)
آرامبخش - خواب‌آور: اثرات حاد عبارتند از: اختلال قضاوت، آتاکسی، از دست دادن هوشیاری، اتساع عروق و سرکوب قلبی - عروقی و تنفسی. مصرف درازمدت به وابستگی و اختلال عملکرد دستگاه‌های مختلف بدن می‌انجامد. کیتیک دفعی آن از مرتبه صفر است (۲۲ و ۲۳).	اتانول (Ethanol)
استروژن صنعتی: در بسیاری از داروهای ضد بارداری هورمونی به کار می‌رود؛ mestranol داروی مشابه است (۴۰).	اتینیل استرادیول (Ethinyl estradiol)
ضد صرع: در صرع افسانس به کار می‌رود. احتمالاً کانال‌های کلسیم نوع T را در نورون‌های تالاموس مهار می‌کند. عوارض: ناراحتی گوارشی، در بارداری بی‌خطر است (۲۴).	اتوسوکسیماید (Ethosuximide)

درمان هیپرلیپیدمی: داروی کاهنده کلسترول که ناقل گوارشی کلسترول رژیم غذایی و کلسترول مترشحه در صفرا را مهار می‌کند. در موارد هیپرکلسترولمی و معمولاً به همراه یک استاتین به کار می‌رود. عوارض: افزایش احتمالی خطر آسیب کبدی در صورت مصرف همزمان با استاتین (۳۵).

از تیمیب
(Eztimib)

آگونیست اوپیوئیدی صنعتی و کوتاه‌اثر. در بیهوشی و دردهای مزمن (شکل خلال جلدی) به کار می‌رود. **رمی فنتانیل و سوفنتانیل** داروهای مشابه هستند (۳۲، ۳۱ و ۲۵).

فنتانیل
(Fentanyl)

مهارکننده استروئیدی α_5 - ردوکتاز. ساخت دی‌هیدروتستوسترون را مهار می‌کند. در هیپرپلازی خوش خیم پروستات و طاسی مردانه به کار می‌رود. **دوتاسترید** داروی مشابه است (۴۰).

فیناسترید
(Finasteride)

ضدآریمی (کلاس IC): در تاقیکاردی بطنی و آریتمی‌های دهلیزی سریع همراه با سندرم ولف - پارکینسون - وایت به کار می‌رود. عوارض: ایجاد آریتمی، تحریک CNS (۱۴).

فلکایینید
(Flecainide)

ضدقارچ ایمیدازول: ساخت ارگوسترول را مهار می‌کند و در CNS می‌شود و از طریق کلیه دفع می‌شود. در کاندیدایز مری و مهبل، در کوکسیدیوئیدومایکوز، و در پیشگیری و درمان مننژیت قارچی به کار می‌رود. عوارض جانبی آن مشابه **کتوکونازول**، اما با شدت کمتر است (۴۸).

فلوکونازول
(Floconazole)

کورتیکواستروئید صنعتی: فعالیت شدید مینرالوکورتیکوئیدی و فعالیت متوسط گلوکوکورتیکوئیدی دارد. مدت اثر آن طولانی است. در بیماری آدیسون به کار می‌رود (۳۹).

فلودروکورتیزون
(Fludrocortisone)

آنتاگونیست گیرنده بنزودیازپین: برای رفع اثر سرکوب کننده CNS توسط بنزودیازپین‌ها و زولپیدم وازوپیکلون و زالیلون، تجویز می‌شود (۵۸ و ۲۲).

فلومازنیل
(Flumazenil)

ضدسرطان: آنتی‌متابولیت پیریمیدینی (اختصاصی چرخه سلول) است و بعلت مهار برگشت‌ناپذیر تیمیدیلالات سنتاز و کمبود dTMP موجب مرگ سلولی در اثر فقدان تیمین می‌شود. عمدتاً در تومورهای توپر یا سطحی به کار می‌رود. عوارض: ناراحتی گوارشی، سمیت عصبی، سرکوب مغز استخوان (۵۴).

فلورواوراسیل
(Fluorouracil)

ضدافسردگی: مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین است. نسبت به سه حلقه‌ای‌ها، عوارض اتونوم کمتر و توان سمیت قلبی کمتری دارد. عوارض: تحریک CNS، اختلال عملکرد جنسی، تشنج (در موارد مسمومیت)، سندرم سروتونین. **سیتالوپرام، پاروکستین و سرترالین، اسیتالوپرام، فلووکسامین** داروهای مشابه هستند (۳۰).

فلوکستین
(Fluoxetine)

آنتاگونیست گیرنده آندروژن: در کارسینوم پروستات به کار می‌رود. **بیکالوتامید، نیلوتامید** داروهای مشابه هستند (۴۰).

فلوتامید
(Flutamide)

دیورتیک قوس هنله: ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ را در بازوی صعودی ضخیم هنله مهار می‌کند. کارایی زیادی دارد. در ادم حاد ریه، ادم‌های مقاوم، هیپرکلسمی و فشارخون بالا به کار می‌رود. عوارض: اختلالات دستگاه شنوایی، اتلاف پتاسیم، کاهش حجم مایعات بدن، افزایش اسیداوریک سرم. **بومتانید و تورسماید** فقط در نیمه عمر تفاوت دارند. **اسید اتاکرینیک** داروی مشابه است، اما بر اسیداوریک تأثیر کمتری دارد (۱۵ و ۱۳).

فوروزماید
(Furosemide)

ضدصرع: آنالوگ ساختمانی گابا است و تأثیر مهاری آن را بر CNS افزایش می‌دهد. در صرع پارشیل، درد نوروپاتی و اختلال دوقطبی به کار می‌رود. عوارض: خواب‌آلودگی، اختلالات حرکتی (۲۷ و ۲۴).

گاباپنتین
(Gabapentin)

ضدیروس: بر ویروس‌های خانواده تبخال (CMV و HSV) مؤثر است. برای تأثیر بر CMV، باید توسط فسفو ترانسفراز ویروسی فعال شود. عوارض: سرکوب مغز استخوان، عوارض کلیوی، عوارض عصبی (۴۹).

گانسیکلوویر
(Ganciclovir)

کاهنده چربی خون: پروتوتیپ فیبرات که در درمان هیپرتری‌گلیسریدمی به کار می‌رود. VLDL و تری‌گلیسرید خون را کاهش و HDL را با فعال کردن گیرنده‌های هسته‌ای PPAR_{α} افزایش می‌دهد. عوارض: ناراحتی گوارشی، سنگ‌های صفراوی، و افزایش خطر میوپاتی در مواردی که همراه با استاتین‌ها یا نیاسین مصرف شود (۳۵).

ژمفیبروزیل
(Gemfibrozil)

جنتامایسین (Gentamicin)	آمینوگلیکوزید: این داروی باکتری کش، ساخت پروتئین (30S) را مهار می‌کند. بر اکثر باکتری‌های هوازی گرم - منفی مؤثر است. پنجره درمانی باریکی دارد؛ کاهش دوز در نارسایی کلیوی ضروری است. عوارض: اختلال عملکرد کلیوی، اختلال دستگاه شنوایی. تجویز یک بار در روز مؤثر است (تأثیر متعاقب آنتی بیوتیک) و عوارض کمتری دارد. آمیکاسین و توبرامایسین داروهای مشابه‌اند (۴۵ و ۵۱).
گلی پیزید (Glipizide)	داروی خوراکی کاهنده قند خون: سولفونیل اوره نسل دوم و بسیار قوی است. کانال‌های پتاسیم را در سلول‌های B لوزالمعده مهار می‌کند و در اثر دپلاریزاسیون، انسولین آزاد می‌شود. عوارض: هیپوگلیسمی، افزایش وزن. گلی بورید و سولفونیل اوره‌های قدیمی، مثل کلر پروپامید، و تولبوتامید داروهای مشابه هستند. کوتاه‌اثرها شامل ریپا گلینید و ناتگلینید هستند (۴۱).
گلوکاگون (Glucagon)	هورمون سلول‌های A لوزالمعده: از طریق افزایش cAMP، قند خون را افزایش می‌دهد. در هیپوگلیسمی و به عنوان یک آنتی دوت (پادزهر) در مسمومیت با مسدودکننده‌های بتا به کار می‌رود (۵۸ و ۴۱).
هالوپریدول (Haloperidol)	آنتی سایکوتیک بوتیروفنون: گیرنده D ₂ دوپامین را در مغز مهار می‌کند. عوارض: عوارض شدید خارج هرمی، هیپرپرولاکتینمی، عوارض اتونوم آن کمتر از فتوتیازین‌ها است (۲۹).
هالوتان (Halothane)	داروی بیهوشی عمومی: هیدروکربن هالوژنه استنشاقی است. عوارض: سرکوب قلبی - عروقی و تنفسی و شل شدن عضلات صاف و اسکلتی. به دلیل حساس شدن قلب به کاتکول آمین‌ها و موارد نادری از هپاتیت، مصرف آن کاهش یافته است. بیهوش‌کننده‌های استنشاقی دیگر ایزوفلوران و سوفلوران ، دسفلوران ، انفلوران هستند با اکسید نیترو مقایسه کنید (۲۵).
هپارین (Heparin)	ضدانعقاد: مولکول پلیمر بزرگ با فعالیت ضد ترومبین و ضد فاکتور X. در تجویز تزریقی شروع اثر سریع است. هپارین با وزن مولکولی پایین (مانند انوکسپارین) و فوندا پارینوکس مکانیسم اثر مشابهی دارند، (فعالیت آنتی ترومبین III را تشدید می‌کنند گرچه برای فاکتور X اختصاصی‌ترند. پادزهر: پروتامین (۳۴).
هگزامِتونیم (Hexamethonium)	سردسته مهارکننده‌های گانگلیون، در حال حاضر منسوخ شده است و فقط برای تحقیقات به کار می‌رود. باعث انسداد سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک و افت فشارخون می‌شود. آنالوگ‌های جدیدتر تری متافان و مکامیلامین به ندرت به کار می‌روند (۶).
هیدرالازین (Hydralazine)	ضد فشارخون: شریانچه‌ها را متسع می‌کند. از راه خوراکی تجویز می‌شود. در فشارخون بسیار بالا و CHF به کار می‌رود. مینوکسیدیل داروی مشابه ولی قوی‌تر ضد فشار خون بالا است که در طاسی موضعی نیز به کار می‌رود. عوارض: تاکیکاردی، احتباس آب و نمک، سندرم شبه لوپوس هیدرالازین (۱۳ و ۱۱).
هیدروکلروتیازید (Hydrochlorothiazide)	دیورتیک تیازیدی: ناقل Na ⁺ /Cl ⁻ را در توبول خمیده دیستال مهار می‌کند. در فشارخون بالا، CHF، و سنگ‌های کلیوی به کار می‌رود. کلر تالیدون مشابه است. عوارض: واکنش بیش حساسیتی؛ افزایش لیپیدها، اسیداوریک و گلوکز سرم؛ اتلاف پتاسیم (۱۵، ۱۳ و ۱۱).
هیدروکسی کلروکین (Hydroxychloroquine)	DMARD: سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، برای درمان آرتریت روماتوئید به کار می‌رود. عوارض: ناراحتی گوارشی، اختلال در دستگاه شنوایی، میوپاتی، نوروپاتی. سایر DMARDهای قدیمی عبارتند از متوترکسات ، سولفاسالازین ، نمک‌های طلا و پنی سیلامین (۳۶).
ایبوپروفن (Ibuprofen)	NSAID. مهارکننده غیرانتخابی سیکلواکسیژناز. اثرات ضددرد، تب‌بر و ضدالتهاب آن مشابه آسپیرین است، اما دوز کم آن، تأثیر ضدپلاکت ندارد. عوارض: گوارشی، کلیوی (۳۶).
ایمی پنم (Imipenem)	آنتی بیوتیک کارباپنم: بر اکثر باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی، از جمله ارگانیزم‌های مولد پنی سیلیناز مؤثر است؛ یک داروی باکتری کش است که ساخت دیواره سلولی را مهار می‌کند. به همراه سیلاستاتین به کار می‌رود که از متابولیسم آن توسط دهیدروپپتیدازهای کلیوی پیشگیری می‌کند. عوارض: آلرژی (واکنش متقاطع نسبی با پنی سیلین‌ها)، تشنج (در موارد مسمومیت). مروپنم و ارتاپنم داروهای مشابه هستند، اما به سیلاستاتین نیاز ندارند و کمتر باعث تشنج می‌شوند (۴۳).

ضدافسردگی سه حلقه‌ای. بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می‌کند. عوارض: عوارض شبه اتروپین، افت فشار خون وضعیتی، خواب‌آلودگی، آریتمی قلبی (در موارد مسمومیت)، افزایش دهنده اثرات سایر سرکوب‌کننده‌های CNS. سایر ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای: **امی‌تریپتیلین، کلومیپرامین، دوکسپین (۳۰)**.

ایمی‌پرامین
(Imipramine)

ضدویروس: مهارکننده پروتئاز HIV است و به عنوان بخشی از رژیم ضدایدز به کار می‌رود. عوارض: کم‌خونی، سنگ کلیوی، اختلالات متابولیک، مهار متابولیسم داروها توسط سیتوکروم P450. **آمپرنایر، نلفینایر، ریتوناویر (قوی‌ترین مهارکننده P450)، و ساکینایر** سایر مهارکننده‌های پروتئاز هستند (۴۹).

ایندیناویر
(Indinavir)

NSAID: بسیار قوی است. معمولاً در التهاب حاد (مانند نقرس حاد) به کار می‌رود، نه در التهاب مزمن. در نوزادان مبتلا به مجرای شریانی باز تجویز می‌شود. عوارض: آسیب گوارشی (خونریزی) و کلیوی (۳۶). سیتوکسین: درمان عفونت هپاتیت B و C و ویروسی و برخی بدخیمی‌ها. عوارض: سندرم شبه آنفلوانزا، سرکوب مغز استخوان، عوارض عصبی (۵۵ و ۴۹).

ایندومتاسین
(Indomethacin)

داروی آنتی‌موسکارینی: به شکل استنشاقی در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه به کار می‌رود. در ۳۰ تا ۶۰ درصد بیماران، برونش‌ها را به خوبی متسع می‌کند. **تیوتروپیوم و آکلیدینیوم** داروی مشابه اما با اثر طولانی‌تر هستند. به اندازه آگونیست‌های β_2 مؤثر نیست اما عوارض کمتری دارد. برای COPD تایید شده است. عوارض: خشکی دهان (۲۰ و ۸).

اینترفرون آلفا
(Interferon alfa)

ایپراتروپیوم
(Ipratropium)

ضدمایکوباکتری: داروی اصلی در رژیم‌های ترکیبی ضدسل است. به تنهایی برای پیشگیری به کار می‌رود. کلیرانس متابولیک آن، از طریق N-استیل ترانسفرازها است (تنوع ژنتیکی دارد). عوارض: عوارض کبدی (وابسته به سن)، نوروپاتی محیطی (تجویز پیریدوکسین از آن پیشگیری می‌کند)، همولیز (در کمبود G6PD) (۴۷).

ایزونیازید
(Isoniazid)

کاتکول‌آمین آگونیست β_1 و β_2 : متسع‌کننده برونش و محرک قلب است. در تمام موارد، تاکیکاردی روی می‌دهد، زیرا اثرات مستقیم و رفلکسی دارو، ضربان قلب را افزایش می‌دهد. عوارض: آریتمی، لرزش، آنژین (۹).

ایزوپروترنول
(Isoproterenol)

ضدکرم: داروی انتخابی برای اونکوسرکیاز و عفونت‌های کرم نخی. تأثیر گابا را در نماتودها افزایش می‌دهد، ولی به CNS انسان وارد نمی‌شود. عوارض: در اونکوسرکیاز موجب سردرد، تب، افت فشارخون و درد مفاصل می‌شود (۵۳).

ایورمکتین
(Ivermectin)

ضدقارچ آزول: از راه سیستمیک تجویز می‌شود. ساخت ارگوسترول را مهار می‌کند. در عفونت‌های C. *albicans* درماتوفیتوز و مایکوزهای سیستمیک غیرتهدیدکننده حیات به کار می‌رود. بعضی اوقات برای سرکوب کردن ساخت هورمون‌های گنادی (جنسی) یا کورتیکوئیدهای غده فوق‌کلیه به کار می‌رود. عوارض: اختلال عملکرد کبد، مهار ساخت استروئیدها و متابولیسم دارویی وابسته به سیتوکروم P450. داروهای مشابه: **فلوکونازول، ایتراکونازول، و واریکونازول** طیف اثر وسیع‌تری دارند و اثر مهار کمیتری بر سیتوکروم P450 کبدی دارند (۴۸، ۴۰، ۳۹).

کتوکونازول
(Ketoconazole)

NSAID: اصولاً به عنوان یک ضد درد سیستمیک به کار می‌رود؛ تنها NSAID موجود در شکل تزریقی است؛ اسپیرین را نیز ببینید (۳۶).

کتورولاک
(Ketorolac)

مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی (NRTI) که با نام 3TC هم شناخته می‌شود. کمترین عوارض را دارد. اهمیت ویژه‌ای در هپاتیت مزمن B دارد که در زمینه عفونت HIV رخ داده باشد (۴۹).

لامیوودین
(Lamivudine)

داروی ضد صرع جدید برای تشنج‌های ابسانس و پارشیل؛ همچنین در بیماری اختلال خلقی دوقطبی استفاده می‌شود. عوارض: بشورات پوستی که احتمالاً مرگبارند (به ویژه در کودکان) (۲۹ و ۲۴).

لاموتریژین
(Lamotrigine)

آنالوگ پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ که به صورت موضعی در گلوکوم (آب سیاه) زاویه بسته به کار می‌رود. بیما توپروست و تراووپروست داروهای مشابه هستند (۱۸).	لاتانوپروست (Latanoprost)
ضد ترومبوز: شکل نو ترکیب از یک پروتئین که مستقیماً ترومبین را مهار می‌کند؛ شروع اثر سریع؛ روش تجویز تزریقی؛ مورد استفاده در ترومبوسیتوپنی القا شده توسط هپارین (HIT)، عوارض: خونریزی؛ پایش میزان aPTT باید انجام شود. بیوالی رودین نیز داروی مشابه آن می‌باشد که برای PCI استفاده می‌شود. آرگاتروبان مولکول کوچکی است که بصورت تزریقی برای PCI استفاده می‌شود. دابسیگاتران یک مهارکننده خوراکی ترومبین است (۳۴).	لیپیرودین (Lepirudin)
آنالوگ GnRH: پپتید صناعی است که به شکل پیوسته برای سرکوب ساخت استروئیدهای گونادی و گونادوتروپین‌ها به کار می‌رود. خصوصاً در همراهی با گونادوتروپین‌ها برای القای تخمک‌گذاری و در سرطان پیشرفته پروستات به کار می‌رود. گوسرلین و نافرلین داروهای مشابه هستند. گانرلیکس یک آنتاگونیست گیرنده GnRH با اثرات مشابه است. عوارض: گرگرفتگی، کاهش تراکم استخوان در مصرف طولانی‌مدت، ژینکوماستی (مردان) (۴۰، ۴۰، ۳۷).	لوپرولید (Leuprolide)
پیش‌ساز دوپامین: در پارکینسونیسم معمولاً به همراه کاربی‌دوپا به کار می‌رود (تا متابولیسم محیطی دوپامین مهار شود). عوارض: دیس‌کینزی، افت فشارخون، پدیده روشن - خاموش، تغییرات رفتاری (۲۸). فلوروکینولون : مهارکننده باکتری‌کش توپوایزومرازها؛ یکی از چند فلوروکینولون "تنفسی" (جمی‌فلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین) با فعالیت بیشتر علیه پنوموکوک. عوارض: سیپروفلوکساسین را ببینید. (۴۶)	لوودوپا (Levodopa)
پروژستین: در بسیاری از قرص‌های جلوگیری از بارداری از جمله انواع ترکیبی خوراکی، پروژستین خوراکی، IUD لوونورژسترل، مواد کاشتنی زیرجلدی و برنامه B پیشگیری از بارداری اورژانس به کار می‌رود. (۴۰) برای هیپوتیروئیدی به کار می‌رود. مکانیسم: فعال کردن گیرنده‌های هسته‌ای، T_4 در سلولهای هدف کبد و کلیه‌ها به T_3 تبدیل می‌شود (۳۸).	لوونورژسترل (Levonorgestrel)
بی‌حس‌کننده موضعی آمیدی: یک آمید با مدت اثر متوسط است. داروی ضدآریمی بسیار انتخابی (کلاس IB) است. برای بلوک عصبی و در آریمی‌های بطنی ایسکمیک متعاقب انفارکتوس میوکارد به کار می‌رود (۲۶، ۱۴). تنها بصورت تزریقی بکار می‌رود. عوارض: تحریک CNS. مگز یلتین : مشابه لیدوکائین است، اما از راه خوراکی تجویز می‌شود. طولانی‌اثرتر است.	لووتیروکسین T_4
ضدمانیا: داروی انتخابی در مانیا و اختلالات دوقطبی. باز یافت سیستم پیغام‌بر ثانویه فسفاتیدیل‌اینوزیتول را مهار می‌کند. عوارض: لرزش، دیابت بی‌مزه، گواتر، تشنج (در موارد مسمومیت) (۲۹). آنتی‌هیستامین H_1 نسل دوم : در تب یونجه به کار می‌رود. عوارض: خواب‌آلودگی بسیار کمتر از آنتی‌هیستامین‌های نسل اول است. عوارض اتونوم ندارد. دسلوراتادین ، ستیریزین و فکسوفنادین داروهای مشابه هستند (۱۶).	لیدوکائین (Lidocaine)
مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین I: در فشارخون بالا به کار می‌رود. اثرات و سمیت آن مشابه مهارکننده‌های ACE است، لیکن سرفه کمتری ایجاد می‌کند. سایر مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین I عبارتند از: کاندسارتان ، اپروسارتان ، ایربسارتان ، المیسارتان ، تلمیسارتان و والسارتان (۱۷، ۱۳، ۱۱).	لیتیم (Lithium)
مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز. با تأثیر بر کبد، ساخت کلسترول را کاهش می‌دهد و به طور غیرمستقیم ساخت گیرنده LDL را افزایش می‌دهد. سایر استاتین‌ها عبارتند از آتورواستاتین ، فلوواستاتین ، پراواستاتین ، روسوواستاتین ، و سیمواستاتین . عوارض: آسیب کبدی (افزایش آنزیم‌ها)، آسیب عضلانی، تراتوژن (۳۵).	لوراتادین (Loratadine)
	لوسارتان (Losartan)
	لوواستاتین (Lovastatin)

مالاتیون (Malathion)	حشره کش ارگانوفسفات: کولین استراز را مهار می کند. پیش دارو به مالاتوکسون تبدیل می شود. سمیت آن در پستانداران و پرندگان کمتر است، زیرا به فرآورده های غیرفعال تبدیل می شود. سایر ارگانوفسفاتها: پاراتیون که به پارائوکسون تبدیل می شود و گازهای اعصاب (مثل سارین، سومان) (۵۷، ۷).
مانیتول (Mannitol)	دیورتیک اسمزی: در کوتاه مدت برای کاهش فشار داخل جمجمه یا کمک به دفع سموم در همولیز و رابدومیولیز از کلیه ها تجویز می شود. عوارض: افزایش حجم مایع خارج سلولی و در نتیجه، هیپوناترمی، سردرد و تهوع. اگر دوز بالا تجویز شود، دهیدراتاسیون و هیپوناترمی روی می دهد (۱۵).
مبندازول (Mebendazole)	ضد کرم: داروی مهم برای عفونت های کرم شلاقی و کرم سنجاقی است. ساخت میکروتوبول و برداشت گلوکز را در نماتودها مهار می کند. عوارض: ناراحتی گوارشی؛ در بارداری با احتیاط تجویز شود. آلبندازول (مصرف گسترده تر) و تیباندازول (پرعارضه تر) داروهای مشابه هستند (۵۳).
مدروکسی پروژسترون (Medroxyprogesterone) (Depo-Provera)	این پروژستین به همراه یک استروژن در درمان علائم یائسگی و همچنین به شکل یک داروی طولانی اثر برای جلوگیری از بارداری به کار می رود (۴۰).
مفلوکین (Mefloquine)	ضد مالاریا: مکانیسم اثر آن ناشناخته است. برای پیشگیری و درمان مالاریای مقاوم به کلروکین به کار می رود اما مقاومت سریعاً ایجاد می شود. عوارض: ناراحتی گوارشی، سرگیجه، تشنج (در مصرف بیش از حد)، آریتمی ها (۵۲).
مپریدین (Meperidine)	مسکن اوپیوئید: کارایی این داروی صنایع معادل مورفین است، اما از راه خوراکی به کار می رود. آگونیست قوی گیرنده های موآپیوئیدی است. گیرنده های موسکارینی را مهار می کند. فعالیت سروتونرژیک دارد. عوارض: به توضیحات مورفین مراجعه کنید؛ در صورت مصرف همزمان با SSRI ها، تجمع نورمپریدین ممکن است باعث تشنج و سندرم سروتونین شود (۳۱).
متفورمین (Metformin)	بی گوانید خوراکی کاهنده قند خون، مهار گلوکونئوز کبدی و کلیوی. احتمال هیپوگلیسمی یا افزایش وزن ناچیز است. عوارض: ناراحتی گوارشی؛ به ندرت، اسیدوز لاکتیک روی می دهد (۴۱).
متادون (Methadone)	مسکن اوپیوئید. این دارو آگونیست صنایع گیرنده های موآست. کارایی آن معادل مورفین است، لیکن از راه خوراکی تجویز می شود و نیمه عمر طولانی دارد. به عنوان یک مسکن به کار می رود، علائم ترک را سرکوب می کند و در برنامه های ترک اعتیاد تجویز می شود. عوارض: به توضیحات مورفین مراجعه کنید (۳۲، ۳۱).
متی مازول (Methimazole)	داروی ضد تیروئید: مهارکننده یدیناسیون تیروزین و واکنش های مزدوج سازی؛ فعال از راه خوراکی. عوارض: بثورات پوستی، اگرانولوسیتوز (نادر). پروپیل تیواوراسیل داروی مشابه است (۳۸).
متوترکسات (Methotrexate)	ضد سرطان، DMARD و سرکوب کننده ایمنی. داروی اختصاصی چرخه سلولی است که دی هیدروفولات ردوکتاز را مهار می کند. کاهش دوز در نارسایی کلیوی لازم است. عوارض: ناراحتی گوارشی، سرکوب مغز استخوان، دفع بلور در ادرار. لوکوورین برای کاهش سمیت تجویز می شود (۵۴، ۵۵، ۳۶).
متیل دوبا (Methyldopa)	ضد فشارخون. پیش داروی متیل نوراپی نفرین و یک آگونیست α_2 مؤثر بر CNS است. ارسال تکانه های سمپاتیکی را از مرکز وازوموتور کاهش می دهد. کلونیدین را نیز ببینید. عوارض: خواب آلودگی، تست کومبس مثبت و همولیز (۱۱).
متوکلوپرامید (Metoclopramide)	داروی پروکینتیک: آگونیست گیرنده D_2 دوپامین که برای تحریک دستگاه گوارش فوقانی در بیماران مبتلا به گاستروپارزی و به عنوان یک داروی ضد استفراغ به کار می رود. عوارض: بی قراری، بی خوابی، آشفستگی، اثرات خارج هرمی؛ بالا رفتن سطح پرولاکتین. (۵۹)
مترونیدازول (Metronidazole)	آنتی بیوتیک ضد تک یاخته: داروی انتخابی برای آمیباز خارج روده ای و تریکومونیا است (تینیدازول داروی مشابه است). بر باکتری های بی هوازی (از جمله <i>B. fragilis</i>) مؤثر است. برای درمان کویت آنتی بیوتیکی ناشی از <i>C. difficile</i> تجویز می شود. عوارض: نوروباتی محیطی، ناراحتی گوارشی، عدم تحمل اتانول، احتمال جهش زایی (۵۲، ۵۰).

میفپرستون (Mifepristone)	انتاگونیست گیرنده پروژستین و گلوکوکور تیکوئید: همراه با آنالوگ‌های پروستاگلاندین‌ها برای سقط درمانی در اوایل بارداری بکار می‌رود (۴۰، ۳۹).
میزوپروستول (Misoprostol)	مشتق PGE_1 : پروستاگلاندین خوراکی است که برای زخم‌گوارشی ناشی از NSAIDها به کار می‌رود. همچنین به عنوان یک داروی سقط‌زا همراه با میفپرستون به کار می‌رود. عوارض: اسهال (۵۹، ۴۰، ۱۸).
مونته‌لوکاست (Montelukast)	مهارکننده گیرنده لکوترین (خصوصاً LTD_4) که برای پیشگیری در آسم به کار می‌رود. به صورت خوراکی فعال می‌شود. تجویز روزی یک بار است. زفیرلوکاست داروی مشابه است. عوارض: حداقل (۲۰).
مورفین (Morphine)	مسکن اپیوئید: آگونیست قوی گیرنده موآپیوئیدی است. فراهمی زیستی خوراکی آن ناچیز است. عوارض: یبوست، استفراغ، خواب‌آلودگی، سرکوب تنفس، میوز، و احتباس ادرار. تحمل ممکن است شدید باشد. وابستگی شدید روانی و فیزیولوژیک ایجاد می‌کند. تأثیر سایر سرکوب‌کننده‌های CNS را تشدید می‌کند (۳۲، ۳۱).
نفسیلین (Nefcillin)	پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز: طیف اثر محدودی دارد؛ در عفونت‌های استافیلوکوکی به کار می‌رود؛ بر سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین مؤثر نیست. عوارض: آلرژی پنی‌سیلین. سایر داروهای این گروه عبارتند از متی‌سیلین (به ندرت استفاده می‌شود)، اکساسیلین ، کلوکساسیلین و دی‌کلوکساسیلین (۵۱، ۴۳).
نالوکسان (Naloxone)	انتاگونیست گیرنده موآپیوئید: برای رفع عارضه سرکوب CNS توسط مسکن‌های اپیوئید (در موارد مسمومیت یا وقتی در بیهوشی به کار می‌روند) تجویز می‌شود. نالتروکسان (از راه خوراکی) یک داروی مشابه است که در اعتیاد به الکل به کار می‌رود. (۲۳، ۵۸، ۳۱)
نئوستیگمین (Neostigmine)	مهارکننده کولین‌استراز: کاربامات با ازت چهار ظرفیتی و با اثر ناچیز بر CNS. عوارض: عوارض شدید کولینرژیک. پیریدوستیگمین داروی مشابه و با اثر طولانی مدت است. فیزوستیگمین یک آلکالوئید گیاهی حلال در چربی است. اکوتیوفات یک مهارکننده کولین‌استراز ارگانوفسفره است که به طور موضعی (و به ندرت) برای استفاده چشمی به کار می‌رود (۲۷، ۷).
نیاسین (Niacin)	کاهنده چربی خون: کاهنده چربی خون: مهار آزادسازی VLDL از کبد به گردش خون و آزادسازی اسیدهای چرب از بافت چربی. کاهش کلسترول LDL و تری‌گلیسرید و افزایش HDL. عوارض: برافروختگی، خارش، اختلال عملکرد کبد، افزایش خطر میوپاتی در صورت مصرف همزمان با استاتین‌ها (۳۵).
نیفدپین (Nifedipine)	دی‌هیدروپیریدین (مهارکننده کانال کلسیم): اثر انتخابی بر عروق (نسبت به وراپامیل و دیلتiazم ، سرکوب قلبی کمتری ایجاد می‌کند). در آنژین و فشارخون بالا به کار می‌رود. عوارض: یبوست، سردرد، تاکیکاردی، آریتمی (نباید از فرمولاسیون سریع‌ال‌اثر استفاده کرد). سایر داروهای این گروه عبارتند از آملودیپین (در CHF به کار می‌رود)، فلودیپین و نیکاردیپین (۱۲، ۱۱).
اکسید نیتریک (Nitric Oxide)	یک ماده آندوژن که از آندوتلیوم عروق آزاد می‌شود و عروق را متسع می‌کند. یک ناقل عصبی می‌باشد. تأثیر استیل‌کولین، هیستامین و هیدرالازین با آزادسازی آن ظاهر می‌گردد. متابولیت فعال نیتروپروپوساید و نیترات‌ها است. به عنوان متسع‌کننده ریوی در هیپوکسی نوزادان و هیپرتانسیون ریوی به کار می‌رود. عوارض: اتساع شدید عروق، افت فشارخون (۱۹).
نیتروگلیسرین (Nitroglycerin)	ضد آنژین و متسع‌کننده عروق: با آزادکردن اکسید نیتریک در عضله صاف وریدها، و به میزان کمتر در شریان‌ها، عروق را متسع می‌کند. درمان استاندارد آنژین (آترواسکلو تیک و واریانت). عوارض: تاکیکاردی، افت فشارخون وضعیتی، سردرد. نیترات‌های خوراکی: ایزوسورباید دی‌نیترات ، ایزوسورباید منونیترات (۱۲، ۱۲).
اکسید نیترو (Nitrous oxide)	گاز بیهوشی‌دهنده، قدرت بسیار کم ($MAC > 100\%$) اما با سمیت بسیار کم

نوراپی نفرین

(Norepinephrine)

آگونیست گیرنده‌های آدرنرژیک. بر گیرنده‌های β_1 و تمام گیرنده‌های α اثر می‌کند. به عنوان یک منقبض کننده عروق به کار می‌رود. برادیکاردی، رفلکسی ایجاد می‌کند. عوارض: ایسکمی، آریتمی، افزایش فشارخون (۹). (۶)

اولانزاپین

(Olanzapine)

آنتی سایکوتیک آتپیک: آنتاگونیست قوی گیرنده $5-HT_{2A}$ با عوارض خارج هرمی ناچیز است. علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی را بهبود می‌بخشد. سایر آنتی سایکوتیک‌های آتپیک عبارتند از **کوئتیاپین** (نیمه عمر کوتاه)، **ریسپریدون** (احتمال ایجاد عوارض خارج هرمی)، **سرتیندول** (طولانی شدن QT)، **کلوزاپین** (اگرانولوسیتوز) (۲۹).

اومپرازول

(Omeprazole)

مهارکننده پمپ پروتون: مهارکننده برگشت ناپذیر پمپ H^+/K^+ ATPase در سلول‌های پاریتال معده است. در زخم گوارشی، سندرم زولینگر-الیسون و بیماری رفلاکس معده به مری به کار می‌رود. سایر داروهای این گروه عبارتند از: **اسموپرازول**، **دکس لانزوپرازول**، **لانزوپرازول**، **پنتوپرازول**، **رابپرازول**. عوارض: هیپرگاسترینمی (۵۹).

اوندانسترون

(Ondansetron)

مهارکننده گیرنده $5-HT_3$ ضد استفراغ بسیار مهم برای شیمی درمانی سرطان است. هم چنین برای کاهش استفراغ متعاقب جراحی به کار می‌رود. عوارض: عوارض خارج هرمی. سایر داروهای این گروه عبارتند از **گرانیسترون** و **دولاسترون**، **پالونوسترون** (۱۶، ۵۹).

اوسلتامیویر

(Oseltamivir)

مهارکننده نورآمینیداز. ویریون‌های بالغ آنفلوانزا A و B را در یک محل گرد می‌آورد و سرایت آنها را کاهش می‌دهد. مدت علائم آنفلوانزا را کاهش می‌دهد. **زانامیویر** اثرات و کاربرد بالینی مشابه دارد (۴۹).

اکسی بوتینین

(Oxybutynin)

مهارکننده گیرنده‌های موسکارینی: در اسپاسم مثانه و بی اختیاری ادرار به کار می‌رود. **تولترودین** (که برای گیرنده‌های M_3 انتخابی تر است) کاربردهای بالینی مشابه دارد (۸).

پاکلیتاکسل

(Paclitaxel)

آلکالوئید گیاهی ضدنئوپلاسم. داروی اختصاصی برای مرحله M چرخه سلولی است. از باز شدن دوک میتوزی جلوگیری می‌کند. عوارض: عوارض خونی، نوروپاتی محیطی، بیش حساسیتی. **دوستاکسل** داروی مشابه است (۵۴).

پنی سیلامین

(Penicillamine)

شلات کننده و تعدیل کننده ایمنی: در مسمومیت با مس و هم چنین در بیماری ویلسون و آرتریت روماتوئید تجویز می‌شود (۳۶، ۵۷).

پنی سیلین G

(Penicillin G)

پنی سیلین: براستریتوکوک‌ها، باسیل‌های گرم - مثبت، کوکسی‌های گرم - منفی، اسپیروکت‌ها (داروی انتخابی در سیفلیس)، و آنتروکوک‌ها (اگر به همراه یک آمینوگلیکوزید به کار رود) مؤثر است. حساس به پنی سیلیناز است. عوارض: آلرژی پنی سیلین (۴۳، ۵۱).

فنلزین

(Phenelzine)

مهارکننده منوآمین اکسیداز غیرانتخابی برگشت ناپذیر: داروی جایگزین برای افسردگی آتپیکال. عوارض: افزایش فشار خون بدخیم در صورت مصرف همزمان مقلدهای سمپاتیکی غیرمستقیم و تیرامین؛ سندرم سروتونین در صورت مصرف همزمان با SSRI (۳۰).

فنوباربیتال

(Phenobarbital)

باربیتورات طولانی اثر: به عنوان یک آرامبخش و در صرع تونیک - کلونیک به کار می‌رود. با افزایش مدت باز ماندن کانال، مهار نورون‌ها را توسط گابا تسهیل می‌کند؛ احتمالاً ناقل‌های عصبی تحریکی را مهار می‌کند. بخشی از آن از راه کلیه دفع می‌شود که با قلیایی کردن ادرار قابل افزایش است. استفاده دراز مدت به القاء آنزیم‌های کبدی دخیل در متابولیسم دارو و ALA سنتاز می‌انجامد. عوارض: وابستگی روانی و فیزیولوژیک؛ تأثیر سایر سرکوب کننده‌های CNS را تشدید می‌کند (۲۲، ۲۴).

فنوکسی بنزامین

(Phenoxybenzamine)

مهارکننده آلفا (غیرانتخابی): اثر برگشت ناپذیر دارد. **فنتولامین** اثر مشابه و رقابتی دارد. در فتوکروموسیتوم به کار می‌رود. عوارض: افت شدید فشارخون، ناراحتی گوارشی (۱۰).

ضدتشنج: در صرع تونیک - کلونیک و پارشیل به کار می‌رود. کانال‌های سدیم را در غشاهای نورونی مهار می‌کند. به دلیل متابولیسم عبور اول و کینتیک حذفی غیرخطی، سطح سرمی متغیر است. عوارض: خواب‌آلودگی، دوبینی، هیپرپلازی لثه، هیرسوتیسم و ناهنجاری‌های جنینی (سندرم هیدانتوئین جنینی). تداخلات دارویی به واسطه تأثیر بر اتصال به پروتئین‌های پلاسما و یا القاء متابولیسم کبدی روی می‌دهد	فنی توئین (Phenytoin)
فنی توئین از کینیک درجه صفر در غلظت‌های درمانی (غیرخطی) پیروی می‌کند (۲۴).	
آگونیست نسبی گیرنده موسکارینی: آلکالوئید با آمین سه ظرفیتی است. با فعال کردن گیرنده‌های پس سیناپسی تحریکی موسکارینی در نورون‌های سمپاتیکی پس عقده‌ای، احتمال افزایش غیر مترقبه فشارخون وجود دارد. در سندرم شوگرن، گزروستومی (خشکی دهان)، و گلوکوم به کار می‌رود. عوارض: عوارض موسکارینی (۷).	پیلوکارپین (Pilocarpine)
پنی‌سیلین وسیع‌الطیف. بر برخی باکتری‌های گرم - منفی، از جمله پسرودومونا آئروژینوزا مؤثر است (تأثیر هم‌افزا با آمینوگلیکوزیدها). به پنی‌سیلین‌ها حساس است، مگر به همراه تازوباکتام تجویز شود. عوارض: آلرژی به پنی‌سیلین (۴۳).	پیراسیلین (Piperacillin)
بازسازی کننده استیل‌کولین استراز: (با آتروپین) آنتی‌دوت مسمومیت با ارگانوفسفات: میل اتصالی بسیار زیادی به فسفر در ارگانوفسفات‌ها دارد. عوارض: ضعف عصبی - عضلانی (۵۸، ۸).	پرالیدوکسیم (Pralidoxime)
آگونیست گیرنده دوپامینی D ₃ در CNS (روپی‌نی‌رول نیز داروی مشابه آن است): غالباً داروی خط اول درمان پارکینسونیسم. عوارض: افت فشارخون وضعیتی، دیس‌کینزی (این دو دارو نسبت به پروموکرپتین عوارض کمتری دارند) (۲۸).	پرامی‌پکسول (Pramipexole)
ضدکرم: داروی مهم برای عفونت‌های ترماتود و سستود است. تراوایی غشا را به کلسیم افزایش می‌دهد که در نتیجه، انقباض عضلانی و سپس فلج روی می‌دهد. عوارض: سردرد، سرگیجه، ناراحتی گوارشی، تب؛ احتمال سقط وجود دارد (۵۳).	پرازی‌کوانتل (Praziquantel)
مهارکننده انتخابی α ₁ : در فشارخون بالا و هیپرپلازی خوش خیم پروستات به کار می‌رود. عوارض: افت فشارخون وضعیتی در دوز اول روی می‌دهد. اما تاکی‌کاردی رفلکسی آن کمتر از مهارکننده‌های غیرانتخابی آلفا است. ترازوسین و دوکسازوسین داروهای مشابه هستند. تامسولوسین داروی مشابه است که تنها در هیپرپلازی خوش خیم پروستات به کار می‌رود (۱۱، ۱۰).	پرازوسین (Prazosin)
دگزامتازون، بتامتازون و تریامسینولون است (۵۴، ۵۵، ۳۹، ۳۶، ۲۰). گلوکوکورتیکوئید: قوی و کوتاه‌اثر است. فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی آن، بسیار کمتر از کورتیزول اما بیش از	پردنیزون (Prednisone)
اوریکوزوریک: مهارکننده ترشح کلیوی اسیدهای ضعیف و بازجذب در توبول پروگسمیال است. نیمه‌عمر برخی آنتی‌بیوتیک‌ها و پاکسازی اسید اوریک را افزایش می‌دهد. در نقرس به کار می‌رود. سولفین‌پیرازول داروی مشابه است (۳۶).	پروبنسید (Probenecid)
ضدآریتمی (کلاس IA): نیمه‌عمر کوتاه دارد و توسط N-استیل ترانسفراز متابولیزه می‌شود. عوارض: مشابه کینیدین است، ولی بیش از آن قلب را سرکوب می‌کند و ممکن است لوپوس اریتماتو و آریتمی Torsade de pointes ایجاد نماید (۱۴).	پروکائین‌امید (Procainamide)
مهارکننده غیرانتخابی بتا: تأثیر بی‌حس‌کننده موضعی دارد اما تأثیر آگونیست نسبی ندارد. در فشارخون بالا، آنژین، آریتمی، میگرن، هیپرتیروئیدی و لرزش به کار می‌رود. عوارض: آسم، بلوک AV، HF (۳۸، ۲۸، ۱۴، ۱۱، ۸).	پروپرانولول (Propranolol)
برای هیپرتیروئیدی به کار می‌رود. باعث مهار واکنش‌های پراکسیداز تیروئید، ارگانوفیکاسیون ید و تبدیل محیطی T ₄ به T ₃ می‌شود. خوراکی تجویز می‌شود: عوارض: تهوع، ناراحتی گوارشی، بثورات، آگرانولوسیتوز، هیپاتیت، هیپوتیروئیدی (۳۸).	پروپیل تیواوراسیل (PUT)

پروستاگلاندین

(Prostacyclin)

پیریمتامین

(Pyrimethamine)

کینین

(Quinine)

راملتئون

(Ramelteon)

رزربین

(Reserpine)

ریفامپین

(Rifampin)

ریتوناویر

(Ritonavir)

روس—یگلیتازون

(Rosiglitazone)

ریواروکسابان

(Rivaroxaban)

سلژیلین

(Selegiline)

سیلدنافیل

(Sildenafil)

سوتالول

(Sotalol)

پروستاگلاندین PGI₂: متسع کننده عروق و مهارکننده تجمع پلاکت ها است. **اپوپروستنول** آنالوگ آن است و در افزایش فشارخون ریوی اولیه به کار می رود (۱۸).

ضدتک یاخته: داروی ضدفولات است که دی هیدروفولات ردوکتاز را مهار می کند. اگر به همراه سولفادایازین تجویز شود، به واسطه مهار متوالی، بر توکسوپلاسم گوندی، اثر همافزا دارد. اسید فولینیک برای پیشگیری از عوارض خونی لازم است (۴۶، ۵۲).

ضدمالاریا: شیزونت کش خونی است. بر مراحل کبدی اثر ندارد. متابولیسم اسید نوکلئیک را در پلاسمودیم مختل می کند. **ایزومر کینیدین** است. عوارض: سینکونسم، اختلال گوارشی (۵۲).

خواب آور: آگونست گیرنده های ملاتونین در مغز، ماده کنترل شده ای نیست. عوارض: خستگی، افزایش پرولاکتین و کاهش تستوسترون (۲۲).

ضدفشارخون (به ندرت به کار می رود): مهارکننده انتخابی ناقل وزیکول کاتکول آمین - H⁺ است. در فشارخون بالا به کار می رود و در نتیجه، ذخایر کاتکول آمین و 5-HT تخلیه می شوند. عوارض: افسردگی شدید، خودکشی، زخم گوارشی، اسهال (۶، ۱۱).

آنتی بیوتیک: مهارکننده RNA پلیمراز وابسته به DNA است که در رژیم های ترکیبی برای سل و حالت ناقل مننگوکوک تجویز می شود. عوارض: اختلال عملکرد کبد، القای آنزیم های کبدی دخیل در متابولیسم دارو (تداخلات دارویی)، سندرم شبه آنفلوانزا در دوزبندی متناوب. **ریفابوتین** داروی مشابه است، اما تداخلات دارویی کمتری دارد (۴۷).

ضد ویروس: مهارکننده پروتئاز HIV که در دوز پایین به عنوان جزئی از رژیم های ترکیبی در AIDS برای مهار متابولیسم سایر داروها (**ایندیناویر** را ببینید) به کار می رود. عوارض: در تداخلات دارویی وقتی به عنوان تنها PI (مهارکننده پروتئاز) به کار می رود، نقش دارد.

داروی ضد دیابت خوراکی: یک تیازولین دیون محرک گیرنده های فعال کننده - تکثیرکننده پروکسی زوم است و حساسیت بافت هدف به انسولین را القا می کند. افت قند و افزایش وزن کمتر از ضد دیابت های مترشحه انسولین. عوارض: احتباس مایع، نارسایی قلب، شکستگی ها در زنان. **پیوگلیتازون** داروی مشابه است (۴۱).

مهارکننده خوراکی فاکتور X: کاربرد برای پیشگیری از ترومبوز وریدی عمقی (DVT)، آمبولی ریوی، پس از جراحی و در موارد سکته مغزی در زمینه فیبرینولایسیون دهلیزی. دوز ثابت: بدون نیاز به پایش آزمایشات انعقادی؛ عوارض: خونریزی. هیچ دارویی برای خنثی سازی اثر آن وجود ندارد آپیکسابان مشابه است (۳۴).

مهارکننده MAO-B: مهارکننده انتخابی آنزیمی است که دوپامین را متابولیزه می کند (در دوزهای نرمال با تیرامین تداخل ندارد). در بیماری پارکینسون به کار می رود. عوارض: ناراحتی گوارشی، تحریک CNS، دیس کینزی، سندرم سروتونین در صورت مصرف همزمان با SSRI ها. **راساگیلین** داروی مشابه است و بیشتر مورد استفاده است (۲۸).

مهارکننده PDE-5: از تجزیه cGMP پیشگیری می کند و در نتیجه، عروق را متسع می کند و عضلات صاف را شل می کند. در اختلال نعوظ و فشارخون ریوی به کار می رود. **تادالافیل** و **واردنافیل** داروهای مشابه هستند. عوارض: اختلال در افتراق رنگ سبز آبی؛ افت شدید فشارخون اگر به همراه نیتراتها مصرف شود (۱۲).

زیرگروه کلاس III داروهای ضد آریتمی: مهار کانال I_K و گیرنده های M. در آریتمی های دهلیزی و بطنی به کار می رود. عوارض: آریتمی torsade de pointes. دیگر داروهای این گروه: **ایبو تیلید**، **دوفتیلید** (۱۴).

اسپیرونولاکتون (Spironolactone)	آنتاگونیست گیرنده آلدوسترون. دیورتیک نگهدارنده پتاسیم است و بر توبول جمع‌کننده اثر می‌گذارد. در آلدوسترون‌نیسم، فشارخون بالا و هیپرسوتیسم زنان به کار می‌رود. عوارض: هیپرکالمی، بزرگی پستان‌ها. اپلرنون که در هیپرتانسیون و نارسایی قلبی مصرف می‌شود آنتاگونیست انتخابی تری برای آلدوسترون است (۱۳، ۴۰، ۳۹، ۱۵).
استرپتوگرامین‌ها (Streptogramins)	آنتی‌بیوتیک: ترکیب کینوپریستین - دالفوپریستین به کار می‌رود. مهارکننده باکتری‌کش ساخت پروتئین است. از راه داخل وریدی برای عفونت‌های ناشی از کوکسی‌های گرم - مثبت مقاوم به دارو، از جمله استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین، آنتروکوک مقاوم به وانکومایسین، و پنوموکوک تجویز می‌شود. عوارض: درد ناشی از آنفوزیون، دردهای مفصلی و عضلانی. لینزولید یک مهارکننده دیگر تولید پروتئین است که برای کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به دارو مانند سویه‌های PRSP (استرپتوکوک پنومونه مقاوم به پنی‌سیلین) به کار می‌رود (۴۴).
سوکسینیل کولین (Succinylcholine)	شل‌کننده عصبی - عضلانی دیپلاریزان: اگر بیمار کولین‌استراز پلاسمايي طبیعی داشته باشد، مدت اثر آن کوتاه (۵ دقیقه) است. متابولیسم آن وابسته به ژنتیک است. آنتی‌دوت ندارد (مقایسه کنید با توبوکورارین). در هیپرترمی بدخیم نقش دارد (۷، ۲۷).
سولفاسالازین (Sulfasalazine)	ضدالتهاب ۵-آمینوسالیسیلات: در بیماری التهابی روده و آرتریت روماتوئید به کار می‌رود. عوارض: بثورات پوستی، اختلال گوارشی و لکوپنی. سایر داروهای مشابه مسالامین، بالسالازید، آلسالازین (۵۹، ۳۶).
سوماترپتان (Sumatriptan)	آگونیست گیرنده 5-HT _{1D} : برای درمان حملات میگرن به کار می‌رود. عوارض: اسپاسم عروق کرونر، درد قفسه سینه. ۶ «ترپتان» دیگر در دسترس هستند (۱۶).
تاموکسیفن (Tamoxifen)	تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERM): گیرنده‌های استروژن را در بافت پستان مهار می‌کند. گیرنده‌های استروژن آندومتر را فعال می‌کند. در سرطان‌های دارای گیرنده استروژن تجویز می‌شود. هم‌چنین برای پیشگیری در بیماران پرخطر به کار می‌رود. تورمیفن داروی مشابه است. رالوکسیفن در درمان استئوپروز پذیرفته شده و گیرنده‌های استروژن استخوان را فعال می‌کند اما آنتاگونیست گیرنده‌های پستان و آندومتر است (۴۰، ۵۴).
تربینافین (Terbinafine)	ضد قارچ: قارچ‌کش مهارکننده اپوکسیداز اسکوالن است. در انیکومايکوز مؤثرترین دارو است و در اشکال خوراکی و موضعی موجود است. عوارض: اختلال گوارشی، سردرد و بثورات پوستی (۴۸).
تری‌پاراتید	شکل نو ترکیب PTH (truncated) برای درمان تزریقی استئوپروز. افزایش تشکیل استخوان و جذب استخوان، طی ۶ ماه اول افزایش خالص استخوان می‌دهد. عوارض: هیپرکلسمی و هیپرکلسمیوری. تنها برای ۲ سال مصرف تأیید شده است (به علت خطر ایجاد استئوسارکوم) (۴۲).
تتراسیکلین (Tetracycline)	آنتی‌بیوتیک: مهارکننده باکتری‌استاتیک ساخت پروتئین (30S) است. وسیع‌الطیف است، اما بسیاری از ارگانسیم‌ها به آن مقاوم هستند. در عفونت مایکوپلاسمایی، عفونت ریکتزایی، عفونت کلامیدیایی، برونشیت مزمن، آکنه و وبا به کار می‌رود؛ داروی جایگزین در سیفلیس است. عوارض: ناراحتی گوارشی و اضافه شدن عفونت، سندرم فائکونی، حساسیت به نور، دیسپلازی مینای دندان. داکسی‌سیکلین و تیگسیکلین (وریدی) برای پاتوژن‌های بیمارستانی مقاوم به چند دارو به کار می‌روند (۴۴).
تئوفیلین (Theophylline)	مشتق متیل‌گزانتین که در جای یافت می‌شود و در آسم کاربرد دارد. متسع‌کننده برونش، محرک خفیف CNS، کافئین (قهوه) و تئوبرومین (کاکائو) داروهای مشابه هستند. عوارض: تشنج‌ها (۲۰).

آنتی بیوتیک. این ترکیب دارویی، با مهار متوالی ساخت اسید فولیک، تأثیر هم افزا دارد. بر بسیاری از باکتری های گرم - منفی، از جمله آنرومونا، آنتریاکتر، *H. influenzae*، کلبیلا، مورا کلا، سالمونلا، سرائیا و شیگلا مؤثر است. عوارض: عمدتاً مربوط به سولفونامید است، از جمله بیش حساسیتی، سرکوب مغز استخوان، کرن ایکترس، و تداخلات دارویی ناشی از رقابت بر سر اتصال به پروتئین های پلاسما (۵۲، ۴۶).

تری متوپریم -
سولفامتوکسازول
(Trimethoprim-
Sulfamethoxazole)
(TMP-SMZ)

مهار کننده عصبی - عضلانی غیر دپلاریزان. مهار کننده رقابتی گیرنده های نیکوتینی است. پانکورو نیوم، آتراکوریوم و وکورو نیوم دیگر کوریومها و اونیومها داروهای مشابه هستند. عوارض: فلج تنفسی؛ با آزاد سازی هیستامین ممکن است افت فشار خون روی دهد به همین دلیل به ندرت استفاده می شود. آنتی دوت: مهار کننده های کولین استراز (مانند نتوستیگمین). عوارض: فلج تنفسی (۲۷، ۸).

توبوکورارین
(Tubocurarine)

مقلد سمپاتیک غیر مستقیم: نوراپی نفرین را از پایانه های عصبی آزاد می کند. اگر بیماران تحت درمان با مهار کننده های MAO، غذاهای حاوی تیرامین مصرف کنند، احتمال افزایش مهلک فشار خون وجود دارد (۶).

تیرامین
(Tyramine)

ضد صرع: داروی اصلی در صرع ابسانس، تونیک - کلونیک، و میوکلونیک است. همچنین مصرف گسترده ای در اختلالات دوقطبی دارد. عوارض: ناراحتی گوارشی، نکرورز کبدی (نادر)، ناهنجاری جنینی (اسپینا بیفیدا): دوشاخه شدن مهره ها، متابولیسم داروها را مهار می کند (۲۹، ۲۴).

اسیدوالپروئیک
(Valproic Acid)

آنتی بیوتیک باکتری کش گلیکوپپتیدی: این گلیکوپپتید باکتری کش، ساخت مولکول های پیش ساز دیواره سلولی را مهار می کند. داروی انتخابی برای عفونت های استافیلوکوکی مقاوم به متی سیلین و در کولیت آنتی بیوتیکی مؤثر است. کاهش دوز (یا همودیالیز) در نارسایی کلیوی لازم است. عوارض: اختلالات دستگاه شنوایی، بیش حساسیتی، اختلال عملکرد کلیوی (نادر) (۵۱، ۴۳).

وانکومايسين
(Vancomycin)

مهار کننده کانال کلسیم: کانال های نوع L را مهار می کند. سرکوب کننده قلب و متسع کننده عروق است. در فشار خون بالا، آنژین و آریتمی به کار می رود. عوارض: بلوک AV، CHF، یبوست. **دیلتiazem** مشابه وراپامیل است؛ بیش از دی هیدروپیریدین ها **(مانند نیفدیپین)** قلب را سرکوب می کند (۱۴، ۱۲، ۱۱).

وراپامیل
(Verapamil)

ضد سرطان: آلکالوئید گیاهی اختصاصی برای چرخه سلولی (مرحله M) است. تشکیل دوک میتوزی را مهار می کند. عوارض: نوروپاتی محیطی. **وین بلاستین** داروی مشابه است که مغز استخوان را سرکوب می کند (۵۴).

وین کریستین
(Vincristine)

داروی خوراکی ضد انعقاد: نسخه های فاقد عملکرد از فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (II، VII، IX و X) می سازد. عوارض: خونریزی، ناهنجاری های جنینی. آنتی دوت: ویتامین K، پلاسمای تازه (۳۴).

وارفارین
(Warfarin)

ضد ویروس: داروی NRTI که در رژیم های ترکیبی ضد HIV و گاه به تنهایی در پیشگیری از انتقال ویروس در اثر فرورفتن سر سوزن یا انتقال عمودی تجویز می شود. عوارض: سرکوب شدید مغز استخوان. سایر NRTI ها: **آبا کاویر**، **دیدانوزین** (ddI)، **لامی وودین** (3TC)، **استا وودین** (d4T)، **زالسیتابین** (ddC) (۴۹).

زیدوودین
(Zidovudine)
(ZDV)

خواب آور غیر بنزودیازپینی: بر گیرنده های BZ₁ اثر می کند. فلومازنیل تأثیر آن را خنثی می کند. به میزان کمتری فراموشی و شلی عضلانی ایجاد می کند. قابلیت وابستگی کمتری دارد. **زالپلون** و **ازوپیکلون** داروهای مشابه هستند (۲۲).

زولپیدم
(Zolpidem)

آزمون ۱

آزمون زیر شامل ۱۰۰ سؤال است که با شیوه آزمون‌های USMLE (بهترین پاسخ تک گزینه) طراحی شده‌اند. برای هر سؤال، یک دقیقه زمان در نظر گرفته شده است. همانند امتحان‌های واقعی، توصیفات بالینی، جدول‌ها یا نمودارها در بسیاری از سؤالات آمده‌اند.

پیشنهاد می‌کنیم خودتان دقت آزمون را تنظیم کنید. در امتحانهای فعلی USMLE برای هر سؤال حدود یک دقیقه وقت در نظر می‌گیرند. بنابراین در مجموع ۱ ساعت و چهل دقیقه برای این آزمون مناسب است.

توضیح: هر یک از سؤالات یا جملات ناقص را با بهترین گزینه پاسخ دهید.

۱. در مرحله III تحقیقات بالینی، کدام یک از موارد زیر اجرا می‌شود؟

الف) جمع‌آوری اطلاعات در رابطه با عوارض دیررس در افرادی که در مرحله I دارو را مصرف کرده بودند.

ب) ارزیابی دوسویه کور داروی جدید در هزاران نفر از افراد مبتلا به بیماری موردنظر توسط متخصصین در مرکز دانشگاهی

ج) ارزیابی داروی جدید در ۱۰۰۰ تا ۵۰۰۰ نفر از افراد مبتلا به بیماری مورد نظر

د) بررسی فارماکوکینتیک داروی جدید در داوطلبان سالم
ه) نظارت بر عوارض دارو بعد از عرضه در بازار

۲. یک بیمار به دلیل مصرف بیش از حد دارویی در اورژانس بستری شده است. ماهیت دارو مشخص نیست، اما مشاهده می‌شود که اگر pH ادرار قلیایی باشد، کلیرانس کلیوی دارو بیشتر از زمانی است که pH ادرار اسیدی باشد، این دارو احتمالاً یک ... است.

الف) اسید قوی

ب) اسید ضعیف

ج) غیرالکترولیت

د) باز ضعیف

ه) باز قوی

۳. یک زن ۶۶ ساله در پی یک انفارکتوس حاد میوکارد در بیمارستان بستری شده است. علائم ادم ریوی با وخامت فزاینده ملاحظه می‌شود. تجویز فوروزماید، دوبوتامین و دیگوکسین چه تأثیری دارد؟

الف) سرعت هدایت گره AV را کاهش می‌دهد.

ب) بازگشت وریدی را کاهش می‌دهد.

ج) ادم ریوی را کاهش می‌دهد.

د) مقاومت عروق محیطی را افزایش می‌دهد.

ه) مقدار cAMP را در سلول‌های عضله قلب افزایش می‌دهد.

۴. مردی ۴۵ ساله به هیپرتانسیون ریوی مبتلا است. کدامیک از جفت داروهای زیر بیشتر به این بیمار مربوط می‌باشد؟

الف) آنژیوتانسین II - مینوکسیدیل

ب) پیتید ناتریورتیک دهلیزی - لوزارتان

ج) برادی‌کینین - فوروزماید

د) آندوتلین - آمبریژنتان

ه) ماده P - کاپسایسین

۵. مردی ۴۵ ساله با زخم اثنی عشر و شواهد آزمایشگاهی دال بر عفونت *H. pylori* تحت درمان با امپرازول، کلاریترومایسین و آموکسی سیلین قرار گرفته است. کدام یک از گزینه‌های زیر بهترین توصیف را در مورد عملکرد درمانی امپرازول دارد؟

الف) فعال‌سازی گیرنده‌های E پروستاگلاندین

ب) تشکیل لایه محافظ روی بستر زخم

ج) مهار ساخت پروتئین باکتریایی

د) مهار گیرنده‌های H_2 هیستامین

ه) غیرفعال‌سازی غیرقابل برگشت H^+/K^+ ATPase

۶. یک بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد، با تجویز پروکائین‌آمید (با دوز پایین) برای سرکوب تاکیکاردی بطنی، از بیمارستان ترخیص شد. یک ماه بعد، پزشک برای درمان ادم مچ پا که ناشی از نارسایی احتقانی قلب بود، دوز بالای هیدروکلروتیازید تجویز کرد. سه هفته بعد از آغاز درمان با تیازید، بیمار به دلیل تاکیکاردی بطنی چندکانونی سریع، مجدداً بستری شد. محتمل‌ترین علت این آریتمی کدام است؟

الف) مسمومیت با پروکائین‌آمید در اثر مهار متابولیسم پروکائین‌آمید توسط تیازید روی داده است.

ب) این عارضه ناشی از تأثیر مستقیم هیدروکلروتیازید بر ضربان‌ساز قلب است.

ج) مسمومیت با تیازید ناشی از تأثیر پروکائین‌آمید بر ضربان‌ساز قلب است.

د) جریان کلیسم توسط ترکیبی از پروکائین‌آمید و تیازید مهار شده است.

ه) کاهش پتاسیم سرم ناشی از تأثیر دیورتیک هیدروکلروتیازید است.

۷. یک خانم ۳۷ ساله با درد اپیگاستر در سه روز اخیر و دو نوبت استفراغ صفراوی مراجعه کرده است. ۴ سال قبل، با شکایات مشابه مراجعه کرده و تشخیص پانکراتیت حاد به همراه دیابت نوع ۲، پرفشاری خون و دیس‌لیپیدمی مرکب (LDL و VLDL بالا) مشخص شده است. درمان با انسولین، تلمیسارتان، آتورواستاتین و رژیم کم چرب شروع شده است. کدام داروی اضافه‌شونده برای درمان کامل

دیس‌لیپیدمی نیاز است؟

الف) کلستیرامین

ب) ازیتیمیب

ج) جم فیبروزیل

د) میپومرسن

ه) پراواستاتین

۸. مردی ۳۵ ساله با سابقه ابتلای به میاستنی‌گراویس از ۱۰ سال قبل در طی تعطیلات داروهایش را فراموش کرده است، اکنون وی بعلت دوبینی، اختلال تکلم و دشواری بلع در اورژانس بستری شده است. بهترین دارو برای درمان بحران میاستنی در این بیمار کدام است؟

الف) کلسیم

ب) نتوستیگمین

ج) پرالیدوکسیم

د) سوکسینیل‌کولین

ه) وکوروبوم

۹. یک پسر ۴ ساله به دنبال خوردن ماده نامشخصی در منزل به اورژانس بیمارستان آورده شده است. علایم شامل: بالارفتن دمای بدن، پوست خشک و گرم، افزایش متوسط ضربان قلب و گشادشدن مردمک‌هاست. محتمل‌ترین علت:

الف) مصرف بیش از حد استامینوفن

ب) قرص‌های رژیمی حاوی آمفتامین

ج) تماس با حشره کش حاوی ارگانوفسفات

د) خوردن داروی حاوی آتروپین

ه) خوردن قطره چشمی حاوی فنیل‌افرین

۱۰. بیمار ۲ ساعت بعد از مصرف بیش از حد دیازپام در اورژانس بستری شده است. سطح پلاسمای دارو در زمان بستری 4.0 mg/L ، حجم ظاهری توزیع ۸۰ لیتر، نیمه‌عمر ۴۰ ساعت و کلیرانس 35 L/d است. دوز مصرفی کدام است؟

الف) $1/3 \text{ g}$

ب) $2/4 \text{ g}$

ج) $3/2 \text{ g}$

(د) ۴/۸g

(ه) ۶/۴g

می‌دهد. تجویز کدام دارو توصیه می‌شود؟

(الف) اریتروپوئیتین

(ب) فیلگراستیم

(ج) اسید فولیک

(د) آهن دکستران

(ه) ویتامین B₁₂

۱۱. یک بیمار که در ICU بستری شده است و سطح هوشیاری پایینی دارد، از تهویه مصنوعی استفاده می‌کند. حرکات تنفسی خودبه‌خودی تصادفی، تهویه مکانیکی را غیرمؤثر ساخته است. داروی مفید برای کاهش فعالیت تنفسی خودبه‌خودی غیرمؤثر در این بیمار کدام است؟

(الف) باکلوفن

(ب) دانترولن

(ج) پانکوروניوم

(د) نتوستیگمین

(ه) سوکسینیل‌کولین

۱۵. یک مرد ۷۲ ساله با AF نیاز به درمان ضد انعقاد خوراکی برای کاهش خطر سکتة مغزی ایسکمیک دارد. برای بیمار ریواروکسابان شروع می‌شود. هدف مولکولی ریواروکسابان کدام است؟

(الف) آنتی‌ترومبین III

(ب) فاکتور ۱۰

(ج) فاکتورهای ۹، ۱۰ و ۷ و ۲

(د) پلاسمین

(ه) ترومبین

۱۲. بچه‌ای با انحراف چشم باید مدتی طولانی درمان دارویی دریافت کند. کدام یک از داروهای زیر در چشم‌پزشکی به کار می‌رود و می‌تواند اتساع مردمک و فلج جسم مژگانی را به مدت بیش از ۲۴ ساعت ایجاد کند؟

(الف) آتروپین

(ب) اکوتیوفات

(ج) ادروفونیوم

(د) پیلوکارپین

(ه) تیمولول

۱۶. یک مرد ۵۵ ساله با سابقه خانوادگی قوی بیماری قلبی - عروقی، به افزایش متوسط فشارخون و آنژین صدری دچار شده است. فشارخون ۱۶۰/۱۰۹mmHg است و در ECG، هیپرتروفی بطن چپ مشاهده می‌شود. مابقی معاینه فیزیکی و گزارشات آزمایشگاهی طبیعی است. آنژین در اثر ورزش تشدید می‌شود. پزشک تصمیم می‌گیرد برای هر دو مشکل، دارو تجویز کند. کدام داروی ضدفشارخون ممکن است آنژین صدری را تشدید کند؟

(الف) کاپتوپریل

(ب) کلونیدین

(ج) هیدرالازین

(د) متیل‌دوپا

(ه) پروپرانولول

۱۳. یک زن جراح ۵۵ ساله به سفتی متقارن صبحگاهی در دست‌های خود دچار شده است. او می‌خواهد یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی برای رفع این علائم مصرف کند کدام NSAID برای درمان درازمدت آرتريت وی مناسب است؟

(الف) کلشی‌سین

(ب) هیدروکسی‌کلروکین

(ج) ایندومتاسین

(د) ناپروکسن

(ه) سولفاسالازین

۱۷. یک خانم ۵۵ ساله به علت سرطان پستان تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته است. شیمی‌درمانی نوتروفیل‌های وی را به نزدیک صفر کاهش داده است. کدامیک بهبود بازگشت نوتروفیل‌ها را تسریع می‌کند؟

(الف) Eltrombopag

(ب) G-CSF

۱۴. یک مرد ۳۶ ساله با درد نوروپاتی و گزگز پا مراجعه کرده است. تست خونی کم‌خونی ماکروسیتیک را نشان

۲۱. اکثر گیرنده‌های داروها:

الف) مولکول‌های کوچک با وزن مولکولی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ هستند.

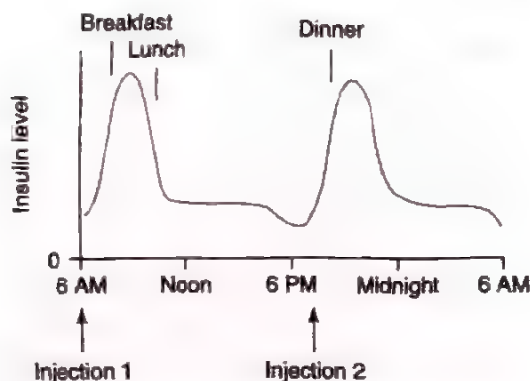
ب) لیپیدهایی در دو لایه هستند.

ج) پروتئین‌هایی در غشاء سلولی یا سیتوزول هستند.

د) مولکول‌های DNA هستند.

ه) مولکول‌های RNA هستند.

۲۲. این نمودار، سطح سرمی انسولین را بعد از دو بار تزریق به یک کودک مبتلا به دیابت نوع ۱ نشان می‌دهد. فرض کنید که در هر دو تزریق از یک نوع دارو استفاده شده است. کدام یک از انواع انسولین می‌تواند چنین نموداری ایجاد کند؟



الف) انسولین رگولار ۱۰۰٪

ب) انسولین لیسپرو ۱۰۰٪

ج) انسولین NPH ۷۰٪ به علاوه انسولین رگولار ۳۰٪

د) انسولین NPH ۱۰۰٪

ه) انسولین گلارژین ۱۰۰٪

۲۳. در آزمایشگاهی ویژه بررسی تداخلات دارویی، چند دارو بصورت داخل وریدی به سگی در حال بیهوشی تزریق شد. تجویز داخل وریدی نوراپی نفرین در شرایطی که قبلاً یک دوز مؤثر آتروپین تزریق شده، چه اثری را ایجاد می‌کند؟

الف) کاهش قندخون

ب) کاهش مقاومت تام عروق محیطی

ج) افزایش ضربان قلب

د) افزایش درجه حرارت جلدی

ج) Oprelvekin

د) Romiplostim

ه) ویتامین ب ۱۲

۱۸. مردی ۴۶ ساله بعلت اختلال عملکرد جنسی به پزشک مراجعه کرده است. کدام یک از داروهای زیر، در درمان اختلال نعوظ به کار می‌رود و یک فسفودی استراز را مهار می‌کند؟

الف) فیناستراید

ب) فلوکستین

ج) میفپریستون

د) سیلدنافیل

ه) تیمولول

۱۹. پزشک برای یک مرد ۴۷ ساله، به دلیل ابتلا به عفونت دستگاه تنفس فوقانی، اریترومايسين را در نظر گرفته بود. با این حال، بیمار به پزشک اطلاع داد که سیمواساتین مصرف می‌کند. اریترومايسين که یک مهارکننده آنزیم‌های سیتوکروم است، متابولیسم سیمواساتین را مهار می‌کند. لذا پزشک تصمیم گرفت که آنتی‌بیوتیک دیگری را انتخاب کند تا خطر افزایش غلظت سیمواساتین و مسمومیت وابسته به دوز، بیمار را تهدید نکند. مهمترین عارضه وابسته به دوز سیمواساتین کدام است؟

الف) درد شکمی در اثر تشکیل سنگ صفراوی

ب) تاری دید در اثر نوریت اپتیک (التهاب عصب بینایی)

ج) افزایش کراتینین سرم و احتمال نارسایی کلیه

د) افزایش سطح اسید اوریک سرم و افزایش خطر نقرس

ه) درد و ضعف عضلانی و احتمال رابدومیولیز

۲۰. اگرچه اپی نفرین بر گیرنده‌های هیستامین اثر نمی‌کند، بسیاری از اثرات هیستامین را خنثی می‌کند. اپی نفرین:

الف) آنتاگونیست شیمیایی هیستامین است.

ب) مهارکننده رقابتی هیستامین است.

ج) مهارکننده متابولیک هیستامین است.

د) آنتاگونیست غیررقابتی هیستامین است.

ه) آنتاگونیست فیزیولوژیک هیستامین است.

ه) کاهش اندازه مردمک

ایزوپروتینول در یک بیمار هوشیار، اثر بیشتری دارد؟

الف) آتروپین

ب) متاپروتینول

ج) فنوکسی‌بنزامین

د) پانکرونیوم

ه) پروپرانولول

۲۴. یک زن ۲۶ ساله با شکایت از ضربان قلب بالا و خستگی زودرس به مطب مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشگاهی، کاهش سطح هموگلوبین و میکروسیتی شدن گویچه‌های سرخ گزارش شده است. مناسب‌ترین درمان کدام است؟

الف) سولفات آهن

ب) اسید فولیک

ج) آهن دکستران

د) پیریدوکسین

ه) ویتامین B₁₂

۲۷. داروهای آنتی‌موسکارینی در کدام یک از موارد زیر به

کار می‌روند؟

الف) بیماری آلزایمر

ب) بیماری انسدادی مزمن ریه

ج) گلوکوم

د) افزایش فشار خون

ه) هیپرپلازی پروستات

۲۵. اگر یک منحنی دوز- پاسخ کمی تجمعی برای یک

داروی جدید در بیماران مبتلا به پرفشاری خون رسم

شود، محور Y کدام است؟



۲۸. کدام داروی ضدانعقاد به گیرنده ADP پلاکت متصل

می‌شود و آن را مهار می‌کند؟

الف) آسپیرین

ب) کلوییدوگرل

ج) انوکسپارین

د) فونداپارینوکس

ه) تیروفیان

۲۹. یک مرد ۷۰ ساله به تأخیر شدید در دفع ادرار در اثر

هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات دچار شده است. مصرف

مهارکننده‌های آلفا، تأثیر چندانی نداشته است. پزشک

تصمیم می‌گیرد ۵ α - ردوکتاز را در پروستات مهار کند.

کدام دارو می‌تواند مفید باشد؟

الف) فیناسترید

ب) فلوتامید

ج) کتوکونازول

د) لوپرولید

ه) اکساندرولون

الف) حداکثر اثر تجمعی دارو در بیماران

ب) دوز تجمعی دارو در بیماران

ج) درصدی از یک جمعیت که به دارو پاسخ داده‌اند.

د) درصدی از گیرنده‌ها که به دارو متصل شده‌اند.

ه) درصدی از حداکثر پاسخ که هر دوز دارو ایجاد کرده است.

۳۰. مردی ۵۴ ساله با آنژین قلبی در حال استراحت مراجعه

کرده است. در معاینه، فشارخون بیمار ۱۴۵/۹۰ و ضربان

قلب ۹۰ بود. در یک بیمار مبتلا به آنژین، کدام دارو

۲۶. یک دوز داخل وریدی ایزوپروتینول به آقای Q تزریق

شده و پاسخ قوی ضربان قلب ایجاد شده است. کدامیک از

داروهای زیر در مهار پاسخ ضربان قلب به دوز متوسط

۳۳-۳۴: یک مرد ۶۵ ساله مورد کاردیومیوپاتی به نارسایی احتقانی عودکننده قلب دچار شده است. پزشک تصمیم می‌گیرد برای او دیژیتال تجویز کند.

۳۳. در یک بیمار تحت درمان با دیگوکسین برای نارسایی احتقانی قلب، کدام یک از موارد زیر می‌تواند احتمال مسمومیت را افزایش دهد؟

- الف) هیپرکالمی
- ب) هیپرناترمی
- ج) هیپوکلسمی
- د) هیپومنیزمی
- ه) هیپوفسفاتی

۳۴. علت سلولی مسمومیت با دیژیتال کدام است؟

- الف) بیش بار کلسیم داخل سلولی
- ب) بیش بار پتاسیم داخل سلولی
- ج) افزایش فعالیت پاراسمپاتیک
- د) افزایش سطح آدرنوکورتیکواستروئید
- ه) اختلال فعالیت سمپاتیک

۳۵. متیل‌گزانتین‌ها (مانند تتوفیلین) کدام یک از موارد زیر را ایجاد می‌کنند؟

- الف) فعال کردن گیرنده‌های آدنوزین
- ب) مهار آنزیم فسفودی‌استراز
- ج) کاهش میزان cAMP در ماست‌سل‌ها
- د) مهار گیرنده β قلبی
- ه) خواب‌آلودگی

۳۶. کدام یک از داروهای ضدآسم می‌تواند تاکیکاردی و لرزش ایجاد کند؟

- الف) آلبوترول
- ب) کرومولین سدیم
- ج) ایپراتروپیوم
- د) مونتلوکاست
- ه) پردنیزون

۳۷. ادم آنژیونوروتیک در اثر تماس با مواد آلرژی‌زا می‌تواند

می‌تواند ضربان قلب را کاهش دهد و از حملات آنژین وازواسپاستیک پیشگیری کند؟

الف) دیلتیازم

ب) نیفدپین

ج) نیتروگلیسرین

د) پروپرانولول

ه) تیمولول

۳۹. کدام یک از داروهای زیر نوعی آگونیست نسبی است و

در غیاب دیگر داروها سبب انقباض عروقی می‌شود؟

الف) آتروپین

ب) ارگوتامین

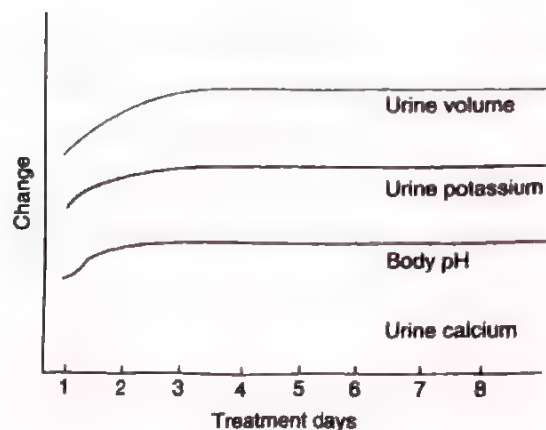
ج) نتوستیگمین

د) فنتول آمین

ه) وراپامیل

۳۲. در یک مطالعه بر روی یک دیورتیک جدید، دارو دو بار

در روز به مدت ۸ روز تجویز شده است. از میزان ادرار دفع شده اطلاعات زیر به دست آمده است.



کدام مکانیسم برای توجیه این اثرات مناسب‌تر است؟

الف) مهار کربنیک آنهیدراز

ب) مهار ناقل $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ در شاخه صعودی قوس هنله

ج) مهار ناقل NaCl در توبول پیچیده دیستال

د) دیورز اسمزی

ه) مهار آلدوسترون در توبول جمع‌کننده قشری

ادم کشنده حنجره ایجاد کند. واسطه احتمالی این واکنش کدامست؟

(الف) آنزیماتانین II

(ب) اپی نفرین

(ج) هیستامین

(د) نوراپی نفرین

(ه) سروتونین

۳۸. بیماری ۳۰ ساله در ICU دارویی β -آگونیست دریافت می‌کند. پاسخ‌های معمول به مهار گیرنده بتا عبارتند از:

(الف) برادی‌کاردی

(ب) کاهش ترشح رنین

(ج) کاهش لرزش عضلات اسکلتی

(د) ساخت گلیکوژن

(ه) لیپولیز

۳۹. یک زن مبتلا به آرتریت روماتوئید، به مدت ۸ سال

آسپیرین مصرف کرده است. علائم بالینی اخیراً تشدید شده و بیمار از پزشک می‌خواهد که دارویی برای توقف پیشرفت بیماری تجویز کند. کدام یک از موارد زیر، یک داروی ضدروماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری (DMARD) است؟

(الف) کلشی‌سین

(ب) اپوپروستنول

(ج) کتورولاک

(د) متوتروکسات

(ه) زفیرلوکاست

۴۰. جسم سلولی یک نورون در هسته‌های رافه قرار دارد و

آکسون‌های ظریفی به اکثر مناطق مغز فرستاده است. ناقل عصبی که از آن آزاد می‌شود و می‌تواند اثرات تحریکی یا مهاری داشته باشد، کدام است؟

(الف) استیل‌کولین

(ب) دوپامین

(ج) اسید گلوتامیک

(د) نوراپی نفرین

(ه) سروتونین

با اصرار خانواده، این مرد ناگهان مصرف الکل را قطع می‌کند و در عرض چند ساعت به شدت عصبانی و برآشفته می‌شود. سپس علائم تحریک شدید اتونوم ظاهر می‌گردد. در این مرحله، او را به بیمارستان می‌رسانند.

۴۱. در بخش اورژانس، شدت علائم افزایش یافت و تشدید رفلکس‌ها و تشنج ایجاد شد. پزشک یک داروی داخل وریدی تجویز کرد که تشنج را مهار نمود و سپس بیمار در ICU بستری شد. در طی دوره نقاهت، همان دارو از راه خوراکی و با کاهش تدریجی دوز به کار گرفته شد. این دارو کدام است؟

(الف) آکامپروسات

(ب) آمی‌تریپتیلین

(ج) دیازپام

(د) راملتئون

(ه) تیامین

۴۲. در هفته نخست دوره نقاهت، خطر کدام سندرم وجود دارد؟

(الف) آسیب، اغتشاش شعور، و افزایش ترانس‌آمینازهای سرم

(ب) سردرد، افت فشار خون و پتشی‌های گسترده

(ج) هیپرگلیسمی، اسیدوز و استوئور

(د) سرکوب تنفس، میوز و اغتشاش شعور

(ه) لرزش، هذیان و توهمات بینایی

۴۳. ویژگی‌های فارماکوکینتیک چند مشتق هیدانتوئین که

تأثیر ضدصرع آنها معادل فنی‌توئین است، در مرحله I تحقیقات بالینی ارزیابی شده است. منطق اجرای این تحقیق، شناسایی دارویی با ویژگی‌های کینتیک بهتر از فنی‌توئین است.

Drug	Oral Bioavailability (%)	Plasma Protein Binding (%)	Elimination Kinetics	Cytochrome P450 Induction
ABC	10	90	First order	++
DEF	90	50	First order	++
GHI	50	98	Zero order	None
JKL	85	10	First order	None
MNO	95	10	First order	++

۴۱-۴۲: یک مرد ۴۰ ساله در تمام دوران بزرگسالی خود، همراه با ناهار و شام، نوشیدنی الکلی مصرف کرده است؛ در طی ۲ سال اخیر، مصرف الکل را به شدت افزایش داده است.

UCSF 5 (ه)

موسکارینی دارد.

(د) کلوزاپین میل اتصالی کمتری برای گیرنده‌های دوپامینی D_2 دارد.
(ه) کلوزاپین یک آگونیست گیرنده آلفا است.

۵۰. از میان داروهای زیر، کدامیک کاربرد بالینی اثبات شده در درمان اختلال بیش‌فعالی - کم‌توجهی، شب‌ادراری، و درمان درد مزمن دارد؟

(الف) بوپریون

(ب) سیتالوپرام

(ج) ایمی‌پرامین

(د) ریسپریدون

(ه) سرتالین

۵۴. یک روانپزشک برای یک بیمار دارویی تجویز می‌کند که عوارضی نظیر لرزش، بزرگی تیروئید و ادم و ضایعات شبیه آکنه روی صورت به همراه دارد. کدام دارو می‌تواند چنین عوارضی را ایجاد کند؟

(الف) کاربامازپین

(ب) هالوپریدول

(ج) لاموتریزین

(د) لیتیم

(ه) سرتالین

۵۱. فلوکستین و پاروکستین (مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین) مهارکننده آنزیم‌های CYP2D6 متابولیزه‌کننده دارو هستند. فعالیت‌شان ممکن است منجر به ایجاد تغییرات در شدت اثر

(الف) بنزتروپین

(ب) کدئین

(ج) جنتامایسین

(د) لیتیم

(ه) متوترکسات

۵۵. مکانیسم اثر خواب‌آور داروی زولپیدم کدام است؟

(الف) فعال کردن گیرنده‌های $GABA_B$

(ب) آنتاگونیسم گیرنده‌های گلیسین در نخاع

(ج) مهار اثر اسید گلوتامیک

(د) افزایش انتقال یون کلر با واسطه گابا

(ه) مهار گابا آمینوترانسفراز

۵۲. احتمال سندرم کوشینگ در یک زن ۴۵ ساله مطرح است. پزشک برای تأیید تشخیص، یک داروی خوراکی قبل از خواب تجویز می‌کند و صبح روز بعد، نمونه خون را به آزمایشگاه می‌فرستد. داروی خوراکی کدام است؟

(الف) دکزامتازون

(ب) فلودروکورتیزون

(ج) گلوکز

(د) کتوکونازول

(ه) پروپیل تیواوراسیل

۵۶. یک بیمار ۲ ساله بعد از مسمومیت با دوز بسیار بالای دیازپام، بستری شده است. همزمان با انجام درمان‌های حمایتی، کدام یک از داروهای زیر در درمان این بیمار برای خنثی‌سازی اثرات بنزودیازپین‌ها مؤثر است؟

(الف) استیل‌سیستئین

(ب) آتروپین

(ج) فلومازنیل

(د) فومپیزول

(ه) نالوکسان

۵۳. کلوزاپین در درمان اسکیزوفرنی، کمتر از هالوپریدول باعث بروز عوارض خارج هرمی می‌شود. علت این پدیده چیست؟

(الف) کلوزاپین گیرنده‌های $GABA$ را فعال می‌کند.

(ب) کلوزاپین باعث مهار رهاسازی دوپامین می‌شود.

(ج) کلوزاپین اثر آنتاگونیسم قویتری بر گیرنده‌های

۵۷. اگر بررسی آزمایشگاهی نشان دهد که یک باسیل گرم منفی - هوازی به آمینوگلیکوزیدها مقاوم است، محتمل‌ترین مکانیسم مقاومت چیست؟
(الف) تغییر در مسیر ساخت فولات باکتری
(ب) کاهش تجمع دارو در داخل سلول

۶۱. یک زن ۳۹ ساله مبتلا به سینوزیت عودکننده، آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی را در دفعات متعدد مصرف کرده است. در یکی از این درمان‌ها، بیمار به اسهال شدید دچار شد و پزشک وی را بستری کرد. در سیگمونیدوسکوپی، کولیت مشاهده شد و آزمایشگاه، غشاء کاذب را تأیید کرد. تجویز خوراکی کدام دارو در درمان کولیت ناشی از C. difficile مؤثر است؟

الف) آمپی‌سیلین

ب) سفازولین

ج) مترونیدازول

د) تتراسیکلین

ه) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

۶۲. در درمان افراد مبتلا به ایدز، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول اغلب برای پیشگیری از عفونت به کار می‌روند.

الف) کامپلوباکترژذونی

ب) مایکوباکتریوم آویوم - اینتراسلولار

ج) نیریاگونه

د) پنوموسیستیس جیرووکی

ه) تریونما پالیدوم

۶۳. کاهش توان فسفریلاسیون پیریمیدین‌ها در یک سلول سرطانی، مقاومت به اثر ضدسرطان کدام دارو را ایجاد می‌کند؟

الف) سیس‌پلاتین

ب) اتوپوزید

ج) فلورواوراسیل

د) مرکاپتوپورین

ه) متوترکسات

۶۴. یک زن ۶۵ ساله، در پی اولین دوره شیمی‌درمانی بر پایه پلاتینوم به دلیل ابتلا به سرطان آندومتر، به تهوع و استفراغ دچار شده است. کدام دارو را برای این بیمار توصیه می‌کنید؟

الف) فاموتیدین

ب) لیناکلوتید

ج) تولید ترکیبات تیول به دام‌اندازنده دارو

د) غیرفعال شدن دارو توسط ترانسفرازهای باکتریایی

ه) القاء ساخت بتالاکتامازها

۵۸. یک زن ۵۴ ساله به دلیل ابتلا به ترومبوز ورید عمقی، در طی ۲ ماه گذشته وارفارین مصرف کرده است. آخرین تست PT نشان داد که INR بشدت کاهش یافته است. وقتی پزشک درباره تغییر در رژیم غذایی یا داروهای مصرفی سؤال کرد، بیمار پاسخ داد که به توصیه یکی از دوستان خود، اخیراً یک مکمل غذایی مصرف کرده است. براساس شرح‌حال فوق، این مکمل کدام است؟

الف) درخت معبد (Ginkgo)

ب) زنجبیل (Ginseng)

ج) کاوا

د) ماهوآنگ

ه) گل سنت‌جونز

۵۹. در اثر تولید بتالاکتامازها توسط هموفیلوس آنفلوانزا، و نیریاگونه، مقاومت به پنی‌سیلین G روی می‌دهد. کدام یک از داروهای زیر می‌تواند علیه تمام این ارگانیسم‌ها مؤثر باشد؟

الف) آموکسی‌سیلین

ب) سفتریاکسون

ج) کلیندامایسین

د) جنتامایسین

ه) ونکوماایسین

۶۰. یک زن ۲۴ ساله قرار است به دلیل عفونت مجرای ادراری با لووفلوکساسین درمان شود. کدام گزینه مورد ممنوعیتی برای استفاده از این آنتی‌بیوتیک در این بیمار است؟

الف) ترومبوز ورید عمقی

ب) کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD)

ج) نقرس

د) طولانی‌شدن فاصله QT

ه) مصرف همزمان یک قرص ضدبارداری هورمونی

ترکیبی

(ج) مسالامین
(د) اوندانسترون
(ه) سوماتریتان

(ج) دکسترومتورفان
(د) دیفن هیدرامین
(ه) اتانول

۶۵. یک مرد ۲۰ ساله خارجی، اخیراً در دانشگاه کالیفرنیا پذیرفته شده است. او به دلیل ابتلا به سل ریوی تحت درمان است. با توجه به احتمال مقاومت دارویی، رژیم آنتی‌بیوتیکی مشتمل است بر اتامبوتول، ایزونیازید (با مکمل ویتامین B₆)، پیرازینامید و ریفامپین. به شرطی که بیماری به خوبی به درمان پاسخ دهد و حساسیت به این داروها در گزارش آزمایشگاه تأیید شود، کدام اقدام بعد از ۲ ماه مناسب است؟

(الف) تغییر این رژیم به پروفیلاکسی یا ایزونیازید
(ب) قطع پیرازینامید
(ج) تعیین عملکرد پایه چشم
(د) پایش فعالیت آمیلاز
(ه) قطع ویتامین B₆

۶۶. کدام داروهای ضدقارچ، با اتصال به ارگوسترول قارچ، انسجام غشای سلولی را از بین می‌برد؟
(الف) آمفوتریسین B
(ب) کاسپوفونگین
(ج) فلوکونازول
(د) فلوسیتوزین
(ه) ترینافین

۶۷-۶۸: یک مرد ۲۰ ساله بعد از مسمومیت با یک داروی بدون نیاز به نسخه، به اورژانس منتقل شده است. بیمار در حالت اغما است. هیپروتیلیاسیون، دهیدراتاسیون و افزایش درجه حرارت بدن دیده می‌شود. بررسی سرم نشان می‌دهد که بیمار به اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی دچار شده است.

۶۷. محتمل‌ترین علت این علائم و نشانه‌ها، مسمومیت با ... است.
(الف) آسیرین
(ب) استامینوفن

۶۸. کدام یک از اقدامات زیر، در درمان این بیمار مفیدتر است؟

(الف) تجویز استیل‌سیستئین
(ب) تجویز فومپیزول
(ج) تجویز گلوکاکون
(د) قلیایی کردن ادرار
(ه) ایجاد استفراغ با شربت ایپاکاک

۶۹. این دارو برای پیشگیری از ایجاد عفونت در ناقلین استافیلوکوک و مننگوکوک بکار می‌رود. اگرچه این دارو، اکثر مننگوکوک‌ها را در ناقلین ریشه‌کن می‌سازد، اما طی درمان ممکن است سویه‌های بسیار مقاوم انتخاب شوند. این دارو کدام است؟
(الف) سیپروفلوکساسین
(ب) کلوفازیمین
(ج) داپسون
(د) ریفامپین
(ه) استرپتومايسين

۷۰. بهترین دارو برای پیشگیری از مالاریای *P.falciparum* مقاوم به کلروکین، در فردی که می‌خواهد به منطقه بومی این بیماری مسافرت کند، کدام است؟

(الف) داکسی‌سیکلین
(ب) مالارون (آتوواکون - پرگوانیل)
(ج) مفلوکین
(د) هیچ کدام از داروهای فوق
(ه) همه داروهای فوق

۷۱. یک رشته پورکنز قلبی، بعد از جدا شدن از قلب یک حیوان، در یک محفظه ثبات قرار می‌گیرد. یک میکروالکتروود که به یک سلول پورکنز وارد شده، پتانسیل‌های عمل را در حین تحریک با سرعت ۱ بار در ثانیه ثبت می‌کند. پتانسیل عمل شاهد در شکل نشان داده

شده است. برادر بیمار در طول مسیر، اختلال تکلم و خواب‌آلودگی را در بیمار ملاحظه می‌کند. این بیمار به دلیل ابتلا به افسردگی، مدت زیادی است که داروهای مصرف می‌کند. برادر بیمار نگران است که مسمومیت با یک یا چند دارو رخ داده باشد. در معاینه فیزیکی، تاکیکاردی، افت فشارخون، تنفس کم‌عمق، کاهش صداهای شکم، اتساع مردمک‌ها و هیپرترمی و علائم پارکینسونیسم خفیف وجود دارد. مسمومیت با کدام دارو می‌تواند چنین علائمی را ایجاد کند؟

الف) آمی‌تریپتیلین

ب) سلکوکسیب

ج) لیتیم

د) راملتئون

ه) زالپلون

۷۳-۷۵: یک مرد ۳۰ ساله مبتلا به ایدز، بستری شده است. تعداد سلول CD_4 $50/\mu L$ است. درمان ضد ویروس فعال (HAART) در این بیمار شامل زیدوودین (ZDV)، لامیوودین (3TC) و ایندیناویر است. سایر داروهای مصرفی این بیمار عبارتند از: گان‌سیکلوویر، کلاریترومایسین، ریفابوتین، تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول.

۷۴: کدام دارو در رژیم این بیمار، تغییرات بعد از ترجمه پروتئینهای ویروسی را مهار می‌کند؟

الف) آسیکلوویر

ب) ایندیناویر

ج) لامیوودین

د) ریفابوتین

ه) زیدوودین

۷۵: هیچ‌یک از داروهایی که برای این بیمار تجویز شده، در پیشگیری یا درمان عفونت فرصت‌طلب ناشی از مؤثر نیست.

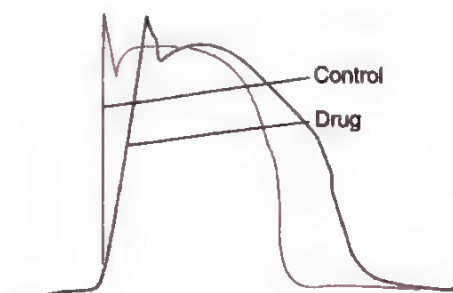
الف) کاندیدازول

ب) سیتومگالوویروس

ج) مایکوباکتریوم اوپوم - اینتراسلولار

د) پنوموسیستیس جیرووکی

شده است. بعد از برقراری تعادل، یک دارو به محلول افزوده می‌شود. پتانسیل عمل هم‌زمان با غلظت بیشینه دارو ثبت شده است هیچ بتابلاکر یا کلسیم بلاکر دیده نشد. این دارو کدام است؟



الف) آدنوزین

ب) آمیودارون

ج) دیلتیازم

د) فلکائینید

ه) فلوکستین

و) لیدوکائین

ز) نیتروگلیسرین

ح) پروکائینامید

ط) سوتالول

ی) وراپامیل

۷۲: یک آقای ۲۴ ساله با سابقه ۲ ساله ابتلا به بیماری کرون از اسهال مداوم، درد شکمی و علائم التهابی که به طورضعیفی با داروهای خط اول کنترل شده بود، شاکمی می‌باشد. پزشک تصمیم می‌گیرد که از یک داروی با پایه ایمونوگلوبولین که فاکتور نکروز توموری (TNF) را مهار می‌کند، استفاده کند. کدام یک از داروهای زیر مناسب است؟

الف) آلدسلوکلین

ب) سیکلوسپورین

ج) فیلگراستیم

د) اینفلیکسیماب

ه) اینترفرون گاما

۷۳: یک زن ۴۳ ساله توسط برادرش به اورژانس منتقل

ه) توکسیلاسمائیکونیدی

۷۶. یک زن ۶۲ ساله که دچار درد لگن، زانو‌ها و چندین مهره بود، مبتلا به بیماری پاژه شناخته شد. این بیمار به علت درد استخوانی بی‌حرکت بود و دچار خواب‌آلودگی، خستگی، ضعف عضلانی، بی‌اشتهایی و یبوست شده بود. کلسیم سرم وی 14 mg/dL (طبیعی $9-10 \text{ mg/dL}$) بود. علاوه بر بیس فسفونات‌ها، داروی دیگری که در کاهش درد استخوانی و کاهش کلسیم سرم در زنان مبتلا به بیماری پاژه مؤثر است، کدام می‌باشد؟

الف) کلسی‌تونین

ب) فلوراید

ج) هیدروکلرتیازید

د) رالوکسیفن

ه) تری‌پاراتاید (PTH نوترکیب)

۷۷. مردی ۴۶ ساله بعثت ابتلا به فشارخون بالا با فشار خون $155/95$ مراجعه کرده است. عملکرد قلبی و کلیوی وی طبیعی است و جهت او لوزارتان تجویز می‌شود. مکانیسم اثر ضدفشار خون لوزارتان کدام است؟

الف) افزایش سرعت غیرفعال شدن ناقل‌های آمینی در CNS به وسیله آنزیم‌ها.

ب) فعال کردن گیرنده‌های α_2 در غشای پیش‌سیناپسی نورون‌های CNS که فعالیت سمپاتیک محیطی را تنظیم می‌کنند.

ج) مهار انتقال ناقل‌های آمینی از سیتوپلاسم به وزیکول‌های ذخیره‌ای در سیناپس.

د) مهار برداشت ناقل‌های آمینی از مایع خارج سلولی به سیتوپلاسم در پایانه عصبی پیش‌سیناپسی.

ه) اختلال در الحاق آنژیوتانسین II به گیرنده‌اش.

۷۸. کدام داروی متسع‌کننده عروق با مهار ورود کلسیم از طریق کانالهای نوع L در عضلات صاف عمل می‌کند؟

الف) دیازوکسید

ب) دیلتیازم

ج) هیدرالازین

د) مینوکسیدیل

ه) نیتروپروساید

۷۹. کدامیک از نشانه‌های زیر در بیماری که سوکسینیل کولین برای بیهوشی دریافت کرده، علامت بروز هیپوترمی بدخیم است؟

الف) اسیدوز

ب) برادیکاردی

ج) افت فشارخون

د) هیپوترمی گذرا

ه) تریسموس

۸۰. افرادی که در یک رستوران دریایی معروف صدف برای شام مصرف کردند بیمار شدند، مصرف صدفهایی که هنگام قرمز شدن دریا (به دلیل جمعیت عظیمی از گونه‌های خاص تاژکداران) جمع‌آوری شده باشند توصیه نمی‌شود زیرا می‌تواند سم ساکسیتوکسین را به بدن وارد کند. این سم مشابه تتردوتوکسین می‌باشد. این سموم چه اثری دارند؟

الف) تشنج تونیک کلونیک

ب) فشارخون بدخیم

ج) مهار انتقال عصبی

د) نارسایی کلیه

ه) آریتمی بطنی Torsades de pointes

۸۱. بیماری ۶۶ ساله به افزایش فشارخون و آنژین قلبی مبتلا است. دارویی که برای این دو وضعیت مفید باشد، مطرح شده است. کدام دارو آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده بتا و آنتاگونیست انتخابی گیرنده α_1 است؟

الف) آتنولول

ب) کارودیلول

ج) نادولول

د) پیندولول

ه) تیمولول

۸۲. یک زن ۳۵ ساله که تاکنون باردار نشده، هر ماه هم‌زمان با قاعدگی، به درد و افسردگی خلق دچار می‌شود. تجویز هفتگی این مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین،

احتمالاً مؤثر خواهد بود.

الف) آموکسایین

ب) بوپروپیون

ج) فلوکستین

د) میرتازاپین

ه) ترانیل سیپرومین

کاهش می‌دهد. اگر بیمار نوشیدنی الکلی مصرف نکند،

دارو عوارض جانبی نخواهد داشت. این دارو کدام است؟

الف) بوپروپیون

ب) دی سولفیرام

ج) اولانزاپین

د) نالترکسان

ه) سرتالین

۸۳. کدامیک از داروهای زیر بعنوان داروی خط اول در

درمان اختلالات استرس پس از تروما مطرح است؟

الف) سیتالوپرام

ب) دیازپام

ج) ایمی‌پرامین

د) نفازودون

ه) سلزیلین

۸۷. یک زن ۲۲ ساله به دلیل درد ربع تحتانی سمت چپ

شکم و ترشح چرک از مهبل مراجعه کرده است. در

رنگ آمیزی گرم، باسیل‌های گرم منفی مشاهده شده است.

تشخیص بیماری التهابی لگن به علت نایسریاگنوره و

کلامیدیا تراکوماتیس مطرح است. کدام دارو یا ترکیب

دارویی برای درمان تجربی این بیماری مناسب است؟

الف) کلاریترومایسین

ب) سفتریاکسون به همراه داکسی‌سیکلین

ج) مترونیدازول

د) نورفلوکساسین به همراه آمپی‌سیلین

ه) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

۸۴. عوارض جانبی داروهای اوبیویدی کدامیک نمی‌باشد؟

الف) اسهال

ب) تهوع

ج) افزایش فشار داخل جمجمه

د) سرکوب عملکرد تنفسی

ه) احتباس ادراری

۸۸. لنفوم هوچکین در مردی ۳۴ ساله تشخیص داده شده

است و شیمی درمانی با چند داروی ضد سرطان برای وی

آغاز گردید. در شیمی‌درمانی لنفوم هوچکین، کدام دارو

آگونیست یک گیرنده هورمونی است؟

الف) داکاربازین

ب) دوکسوروبیسین

ج) پردنیزون

د) پروکاربازین

ه) وین‌بلاستین

۸۵. داروهایی که به طور انتخابی گیرنده‌های دوپامینی D_2

را در CNS مهار می‌کنند در درمان اسکیزوفرنی مؤثرند.

همچنین داروهایی که را مهار می‌کنند هم برای

درمان اسکیزوفرنی مفیدند.

الف) گیرنده‌های آدرنژیکی آلفا یا دوپامینی D_1

ب) گیرنده‌های دوپامینی D_4 یا سروتونی 5-HT_{2A}

ج) گیرنده‌های GABA_A یا سروتونی 5-HT₃

د) گیرنده‌های هیستامینی H_1 یا آدرنژیکی بتا

ه) گیرنده‌های آدرنژیکی بتا یا NMDA

۸۹. کدام داروی مهارکننده تیروزین‌کیناز در درمان لوسمی

میلوژن مزمن به کار می‌رود؟

الف) آناستروزول

ب) دوکسوروبیسین

ج) ایماتینیب

د) ریتوکسیماب

ه) وین‌کریستین

۸۶. یک بیمار ۴۴ ساله معتاد به الکل، برای ترک اعتیاد

مراجعه کرده است. در برنامه ترک، بر گروه درمانی تأکید

می‌شود، اما داروهایی برای کمک به درمان به کار می‌رود.

دارویی که برای این بیمار تجویز می‌شود، احتمالاً با تأثیر

بر عملکرد پپتیدهای اوبیوئیدی در مغز، میل به الکل را

۹۰. یک دانش آموز ۱۷ ساله به دلیل سردرد، تب و سرفه به مدت ۲ روز مراجعه کرده است. خلط اندک و بدون چرک است. در رنگ آمیزی گرم، تعداد زیادی گلبول‌های سفید وجود دارد، اما ارگاناسمی دیده نمی‌شود. تشخیص پنومونی اکتسابی از جامعه مطرح می‌شود. کدام دارو برای آغاز درمان مناسب است؟

(الف) آزیترومایسین

(ب) کلیندامایسین

(ج) تتراسیکلین

(د) مترونیدازول

(ه) کونیوپریستین - دالفوپریستین

۹۱. لووفلوکساسین بهتر از سیپروفلوکساسین بر اثر می‌کند؟

(الف) *B. fragilis* (باکتریوئید فرازیلیس)

(ب) *E. coli*

(ج) *H. influenzae*

(د) *M. pneumoniae*

(ه) *S. pneumoniae*

۹۲. داروی انتخابی برای درمان استئوپروز ناشی از دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها کدام است؟

(الف) آلدرونا

(ب) آناستروزول

(ج) اتینیل استرادیول

(د) امپرازول

(ه) اکساندرولون

۹۳. یک مرد ۴۵ ساله که پیوند آلوژن کبد شده، تحت درمان با سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، پردنیزون قرار گرفته است. مکانیسم اثر ضدالتهابی سیکلوسپورین کدام است؟

(الف) فعال کردن فسفولیپاز A_2

(ب) مهار گیرنده‌های IL-2

(ج) مهار رقابتی اینوزیل منوفسفات دهیدروژناز

(د) مهار آنزیمهای درگیر در متابولیسم پورین

(ه) مهار کلسی‌نورین فسفاتاز سیتوپلاسمی

۹۴. کدام دارو برای درمان آرتريت روماتوئید متوسط تا شدید مناسب است، اما در استئوآرتريت متوسط تا شدید به کار نمی‌رود؟

(الف) استامینوفن

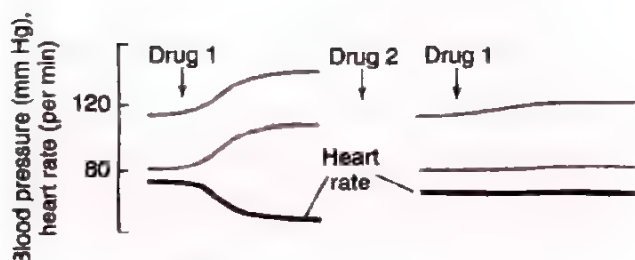
(ب) اتانرسپت

(ج) ایبوپروفن

(د) اینترفرون آلفا

(ه) فتنایل

۹۵-۹۶: در یک بیمار بیهوش، یک دوز داخل وریدی داروی ۱ تجویز شد، در حالی که فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب ثبت می‌شد (نیمه چپ نمودار). در حالی که ثبت فشار و ضربان متوقف شده بود، داروی ۲ تجویز شد (بخش مرکزی). سپس داروی ۱ مجدداً تجویز شد (نیمه راست نمودار).



۹۵. داروی ۱ کدام است؟

(الف) آتروپین

(ب) دیفن‌هیدرامین

(ج) اکوتیوفات

(د) آندوتلین

(ه) اپی نفرین

(و) هیستامین

(ز) ایزوپروتینول

(ح) نوراپی نفرین

(ط) فنتولامین

(ی) فنیل افرین

(ک) تربوتالین

۹۶. داروی ۲ کدام است؟

(الف) آنژیوتانسین II

۲۵ ng/mL است). براساس این یافته‌ها، کدام دارو به تخمک‌گذاری منظم و حفظ باروری کمک می‌کند؟
 الف) بروموکریپتین
 ب) دسموپرسین
 ج) لوپرولید
 د) پروکلروپرازین
 ه) اسپرونولاکتون

۹۹. یک خانم ۳۴ ساله ۲ سال است که جهت باردار شدن تلاش می‌کند و در پی مشاور است. شما تشخیص عدم تخمک‌گذاری می‌دهید کدام گزینه می‌تواند خروجی LH و FSH را برای القای تخمک‌گذاری افزایش دهد؟
 الف) کلومیفن
 ب) دی‌اتیل‌استیل‌بسترول به اضافه رالوکسیفن
 ج) فلوتامید
 د) لترولوزول به اضافه فیناستراید
 ه) لوونوروزسترول

۱۰۰. پزشک می‌خواهد برای یک زن ۵۵ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲، متفورمین تجویز کند. قبل از آغاز درمان، باید عملکرد طبیعی کلیه را تأیید کرد، زیرا اگر نارسایی کلیه شناسایی نشود، مصرف دوز متداول متفورمین، بیمار را در معرض قرار می‌دهد.

الف) هیپوگلیسمی
 ب) نفريت بينابینی
 ج) اسیدوز لاکتیک
 د) نارسایی کبدی
 ه) آریتمی قلبی (torsades de pointes)

ب) آتروپین
 ج) بتانکول
 د) دیفن‌هیدرامین
 ه) آندوتلین
 و) اپی‌نفرین
 ز) ایزوپروتترنول
 ح) نوراپی‌نفرین
 ط) فنتولامین
 ی) فنیل‌افرین
 ک) تربوتالین

۹۷. یک مرد ۳۵ ساله با لتارژی، افزایش وزن و ضعف عضلانی مراجعه کرده است. یافته‌های آزمایشگاهی تشخیص هیپوتیروئیدی را تأیید می‌کند. در درمان هیپوتیروئیدی، تیروکسین بر لیوتیرونین ارجح است، زیرا تیروکسین:
 الف) با استفاده از فن‌آوری DNA نو ترکیب، آسان‌تر ساخته می‌شود.

ب) نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد.
 ج) تمایل بیشتری به گیرنده‌های هورمون تیروئید دارد.
 د) سریع‌الاث‌ر است.
 ه) احتمال بهبود خلق بیمار، بیشتر است.

۹۸. یک زن ۲۹ ساله G₁P₁ با عدم باروری یک ساله مراجعه کرده است. از شرح حال بیمار برمی‌آید که وی در سال گذشته تنها ۴ بار قاعدگی داشته و گاهی دچار ترشح از نوک پستان بوده است. وی در سال اخیر هیچ دارویی مصرف نکرده است. سطح پرولاکتین سرم ۹۰ ng/mL بوده است (میزان طبیعی در غیر حالت بارداری کمتر از

باسخنامه

۱. ج (۱). مرحله ۳ کارآزمایی بالینی تحت شرایطی انجام می‌شود که (معمولاً) در چند هزار بیمار، دارو تجویز می‌گردد. ۲. ب (۱). با توجه به اصل هندرسن - هاسلباخ (فصل ۱)، اسیدهای ضعیف در محیط قلیایی، کمتر پروتونه (باردارتر هستند) و بازهای ضعیف در محیط اسیدی، بیشتر پروتونه (باردارتر) هستند. اسیدها و بازهای قوی در هر PH ای به طور کامل باردار هستند. از آنجا که کلیرانس داروی ناشناخته در ادرار قلیایی بیشتر است، این دارو باید نوعی اسید ضعیف باشد.

۳. ج (۹، ۱۳، ۱۵). دیگوکسین هدایت دهلیزی - بطنی را کاهش می‌دهد. فوروزماید مقاومت عروق محیطی را افزایش نمی‌دهد. از بین داروهای گفته شده در این سؤال، تنها دوبوتامین باعث افزایش cAMP می‌شود. هر سه دارو، ادم ریوی را کاهش می‌دهند، اگرچه با مکانیسم‌های متفاوت. ۴. د (۱۷). اندوتلین پیتیدی است که بیشتر با هیپرتانسیون ریوی ارتباط دارد. آمبریستان یک داروی خوراکی آنتاگونیست گیرنده ET_A است.

۵. ه (۱۶، ۵۹). امپرازول، یک داروی مهارکننده پمپ پروتون است که پس از تبدیل شدن به یک متابولیت فعال، بصورت برگشت‌ناپذیر H^+/K^+ ATPase را در سلول پاریتال مهار می‌کند و بصورت مؤثر، ترشح اسید معده را کاهش می‌دهد. میزوپروستول گیرنده‌های پروستاگلاندین E را فعال می‌کند. سوکرافات، یک پوشش محافظ بر بستر زخم ایجاد می‌کند و سایمتیدین، گیرنده‌های هیستامین H_2 را مهار می‌کند.

۶. ه (۱۴، ۱۵). خودکاری قلب در هیپوکالمی افزایش می‌یابد. تiazیدها، داروهای دیورتیک قوس هنله، و حتی مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز می‌توانند سطح سرمی پتاسیم را کاهش دهند زیرا مقدار بیشتری سدیم را به توپول‌های جمع‌کننده قشری تحویل می‌دهند و باعث می‌شوند پتاسیم با سدیم جایگزین شده، در ادرار دفع گردد.

۷. ج (۳۵). درمان عبارت است از یک استاتین برای کاهش LDL بیمار، اما یک داروی دوم برای کاهش تری‌گلیسیرید مورد نیاز است. کلستیرامین یک رزین است که برای کاهش LDL به کار می‌رود. از تیمیب جذب روده‌ای کلسترول را مهار

می‌کند. میومرسن بر علیه apo B-100 فعالیت دارد و برای کاهش LDL در بیماران FH به کار می‌رود. پراواستاتین یک مهارکننده‌ی دیگر HMG-CoA ردوکتاز است که کلسترول LDL را کم می‌کند. جم فیروزیل تنها داروی کاهنده‌ی VLDL در گزینه‌هاست. این دارو یک فیبرات عمل‌کننده بر تغییرات PPAR- α در رونویسی ژن است که باعث افزایش اکسیداسیون اسید چرب و کاهش تری‌گلیسیرید (VLDL) می‌گردد.

۸. ب (۷). درمان مناسب حمله میاستنی، داروهای مقلد کولین با اثر غیرمستقیم هستند که برای درمان طولانی‌مدت این بیماری نیز تجویز می‌شوند. نئوستیگمین تنها مهارکننده کولین‌استراز در این فهرست است.

۹. د (۸، ۵۸). این بیمار علایم مشخص مسمومیت آنتی‌موسکارینی (آنتی‌کلینرژیک) را دارد که بعلت داروهایی مانند آتروپین ایجاد می‌شوند. کودکان بویژه به هیپرترمی ناشی از دوز بالای داروهای آنتی‌موسکارینی حساس هستند. ۱۰. ج (۳). دو ساعت پس از مصرف دوز بالای دارویی با نیمه عمر ۴۰ ساعت، غلظت پلاسمایی به آنچه پس از مصرف یک دوز بازگیری دیده می‌شود، نزدیک می‌گردد. با استفاده از معادله مربوط به دوز بازگیری ($V_d \times C_p =$ دوز)، می‌توانیم دوز را بدست بیاوریم: $80L \times 40mg/L =$ دوز یا $3200mg$ یا $3/2g$.

۱۱. ج (۲۷). به دارویی نیاز است که گیرنده‌های نیکوتینی را در پیوستگاه عصبی - عضلانی اسکلتی مهار می‌کند (پانکرونیوم) تا حرکات تنفسی خودبخودی مهار شود. سوکسینیل کولین مناسب نیست زیرا ابتدا ممکن است گیرنده‌های N را تحریک کند و مدت اثر آن بسیار کوتاه است. ۱۲. الف (۸). آتروپین مدت اثر بسیار طولانی در چشم دارد (بیشتر از ۷۲ ساعت). آتروپین با ایجاد تداخل در تطابق در چشم غالب، گاهی برای پیشگیری از تبیلی چشم بکار می‌رود. تیمولول اثر قابل توجهی بر تطابق ندارد، در حالی که سایر داروهای این فهرست می‌توانند میوز و اسپاسم عضله مزگانی ایجاد کنند.

۱۳. د (۳۶). ناپروکسن و ایندومتاسین تنها داروهای NSAID در این فهرست هستند. ایندومتاسین نسبت به ناپروکسن

هیستامین را خنثی می‌کند. اپی‌نفرین هم‌چنین بر آدرنوسپتوره‌های β_1 و β_2 هم اثر می‌کند.

۲۱. ج (۱). چنانکه در فصل ۱ گفته شد، گیرنده‌ها معمولاً مولکول‌های تنظیمی یا آنزیم‌ها هستند؛ پروتئین‌ها اکثریت مولکول‌های تنظیمی و آنزیمی را تشکیل می‌دهند.

۲۲. ج (۴۱). برای آنکه سطح قند فیزیولوژیک در حالت پایه و پس از غذا حفظ شود، باید فرآورده‌های انسولین با مدت اثر متفاوت با هم ترکیب شوند. مدت اثر فرآورده‌های مختلف انسولین را در شکل ۱-۴۱ مرور کنید.

۲۳. ج (۶، ۸، ۹). آتروپین واگ و سایر مسیره‌های پاراسمپاتیک را مهار می‌کند. نوراپی‌نفرین باعث افزایش انقباض عروق و افزایش فشارخون می‌شود. افزایش فشار خون معمولاً یک برادی‌کاردی‌رفلکسی را برمی‌انگیزد که توسط عصب واگ واسطه‌گری می‌شود. زمانی که اثر کاهندگی واگ بلوک می‌شود، عملکرد بتا آگونیستی نوراپی‌نفرین ظاهر شده و منجر به تاکی‌کاردی می‌گردد.

۲۴. الف (۳۳). شایع‌ترین علت کم‌خونی میکروسیتیک، کمبود آهن است که در اکثر بیماران با یک مکمل خوراکی آهن مانند سولفات فرو درمان می‌شود.

۲۵. ج (۲). منحنی‌های دوز - پاسخ کمی درصد افرادی را نشان می‌دهند (محور Y) که با یک دوز افزایش‌یابنده، یک پاسخ ویژه را نشان داده‌اند (محور X). فصل ۲ را ببینید.

۲۶. ه (۶، ۸، ۱۰). ایزوپروترنول موجب تاکی‌کاردی می‌شود و از طریق اثر بر گیرنده‌های بتا می‌تواند بروز آریتمی را تسهیل کند. یک آنتاگونیست گیرنده بتا مانند پروپرانولول می‌تواند از این اثر جلوگیری کند. توجه کنید که گزینه ب، متاپروترنول، یک بتا آگونیست است؛ متوپرولول یک آنتاگونیست بتا می‌باشد.

۲۷. ب (۸، ۲۰). مصرف داروهای آنتی‌موسکارینی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر، گلوکوم و هیپرپلازی پروستات ممنوع است. این داروها اثر مفیدی در هیپرتانسیون ندارند، اما می‌توانند در اتساع برونش در بیماران مبتلا به COPD مفید باشند و بنظر می‌رسد نسبت به داروهای مقلد سمپاتیک، سمیت قلبی کمتری داشته باشند.

۲۸. ب (۳۴). کلوییدوگرل یک پیش‌داروست که توسط CYP2C9، CYP2C19 فعال می‌شود. متابولیت فعال به صورت غیر قابل برگشت به گیرنده‌های ADP وصل

قویتر بوده، عوارض جانبی بیشتری دارد و اولین داروی انتخابی برای علائم خفیف نمی‌باشد. کلشی‌سین از طریق مهار پلیمریزاسیون توبولین اثرات ضدالتهابی خود را اعمال می‌کند و عمدتاً در حملات حاد نقرس استفاده می‌شود. هیدروکسی کلروکین یک داروی ضد مالاریا با اثرات ضد التهابی است و سولفاسالازین رهاسازی سیتوکین‌ها، IL-12، IL-6، IL-1 و $\text{TNF-}\alpha$ را مهار می‌کند.

۱۴. ه (۳۳). شایع‌ترین علت کم‌خونی ماکروسیتیک، کمبود اسید فولیک یا ویتامین B_{12} است. وجود اختلالات عصبی نشاندهنده کمبود ویتامین B_{12} است که با جایگزینی این ویتامین درمان می‌شود.

۱۵. ب (۳۴ و ۳۳). ریواروکسابان یک مهارکننده مستقیم فاکتور ۱۰ است. آنتی‌ترومبین III هدف هپارین است؛ وارفارین گاما - کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K را در فاکتورهای انعقادی ۲ و ۷ و ۹ و ۱۰ مهار می‌کند (۱۹۷۲)؛ پلاسمین آنزیم فعال مشتق از پلاسمینوژن است و ترومبین هدف مهارکننده‌های مستقیم ترومبین می‌باشد (مانند دابی‌گاتران).

۱۶. ج (۱۱، ۱۲). تاکی‌کاردی می‌تواند موجب بروز آنژین صدری شود؛ داروهای متسع‌کننده عروق مانند هیدرالازین بصورت معمول ضربان قلب را افزایش می‌دهند.

۱۷. ب (۳۳). GCSF رشد نوتروفیل را تحریک می‌کند. romiplostim, oprelvekin, Eltrombopag (ترومبوسیت‌ها) را تحریک می‌کند. ویتامین ب ۱۲ برای درمان آنمی مگالوبلاستیک به کار می‌رود.

۱۸. د (۱۲، ۱۹). مهارکننده‌های ایزوفر ۵ آنزیم فسفودی‌استراز در بهبود نعوظ مؤثرند. توجه: از آنجا که مکانیسم اثر این داروها، افزایش cGMP در عضلات صاف عروق می‌باشد، این داروها اثرات کاهنده فشارخون نیترات‌ها را تشدید می‌کنند.

۱۹. ه (۳۵). رابدومیولیز یک عارضه جانبی شدید استاتین‌ها می‌باشد. تشکیل سنگ‌های صفراوی عارضه فیبرات‌ها و افزایش سطح اسید اوریک عارضه نیاسین است.

۲۰. ه (۲). آنتاگونیست فیزیولوژیک با اثر بر یک گیرنده متفاوت، اثرات دارویی دیگر را خنثی می‌کند؛ هیستامین بر گیرنده‌های H_1 و H_2 در بافت‌های محیطی اثر می‌کند اما اپی‌نفرین با اثر بر گیرنده‌های آدرنرژیک α_1 و β_2 اثرات

۳۶. الف (۲۰). لرزش عضلات اسکلتی، یک عارضه شایع آگونیست‌های گیرنده آدرنژیک بتا مانند آلبوترول است که در درمان آسم بکار می‌روند. حتی زمانی که این داروها بصورت استنشاقی بکار می‌روند، این عارضه (مشابه تاکیکاردی) ممکن است روی دهد. با وجود اینکه داروی ضد موسکارین می‌تواند تاکی‌کاردی بدهد، باعث لرزش نمی‌شود و ایپراتروپیوم معمولاً به میزان کافی برای ایجاد اثرات ضد موسکارینی سیستمیک جذب نمی‌شود.

۳۷. ج (۱۶). چند نوع اوتاگوئید ممکن است در ایجاد ادم آنژیونوروتیک دخیل باشند. هیستامین و برادی‌کینین نیز در این واکنش احتمالاً نقش دارند.

۳۸. الف (۹). آنتاگونیست‌های گیرنده بتا آدرنژیک بصورت معمول ضربان قلب را کم و فاصله PR را افزایش می‌دهند و باعث کاهش ترشح رنین و لرزش بدن می‌شوند. آگونیست‌های گیرنده بتا لیپولیز را افزایش می‌دهند.

۳۹. د (۳۶). کلشی‌سین عمدتاً در حملات حاد نقرس بکار می‌رود متوتروکسات تعداد سلول‌های ایمنی التهابی را کم می‌کند. اپوپروستتول یک پروستاگلندین (PGI_2) است که در درمان هیپرتانسیون ریوی کاربرد دارد. کتورولاک نوعی NSAID با قدرت ضد درد بالاست و زفیرلوکاست نوعی آنتاگونیست گیرنده LT_4 است که در درمان آسم بکار می‌رود. **۴۰. ب (۲۱).** دوپامین اثرات مهاری آهسته در سیناپس‌های عصبی ویژه‌ای دارد از جمله انشعابات نیگرواستریاتال؛ این اثرات از طریق فعال شدن کانال‌های پتاسیمی پس‌سیناپسی و / یا مهار کانال‌های کلسیمی پیش‌سیناپسی مزدوج با پروتئین G انجام می‌شود.

۴۱. ج (۲۲، ۲۳، ۵۸). بنظر می‌رسد این بیمار دچار سندرم ترک الکل شده است که با یک داروی آرامبخش - خواب‌آور طولانی‌اثر مانند دیازپام درمان می‌شود. دیازپام به شکل خوراکی و تزریقی در دسترس می‌باشد.

۴۲. ه (۲۳). این بیمار در خطر دلیریوم ترمنس است که با لرزش بدن، هذیان و توهم مشخص می‌شود.

۴۳. د (۲۴). ویژگی‌های مطلوب یک داروی ضد تشنج نسبت به فنی‌توئین می‌تواند فراهم‌زیستی خوراکی خوب، اتصال اندک به پروتئین‌های پلاسما، کینتیک هدف از درجه اول، و عدم القای فعالیت آنزیم سیتوکروم P450 (یا مهار آن) باشد. **۴۴. ج (۲۵).** تمامی عوامل فهرست شده در این پرسش، بر

می‌شود. اسپیرین اثر ضد پلاکتی خود را از طریق مهار غیر قابل برگشت COX-2 و COX-1 اعمال می‌کند. انوکساپارین نوعی هپارین LMW است که از طریق آنتی‌ترومبین III عمل می‌کند. فونداپارینوکس قطعه کوچکی از هپارین LMW با اثرات مشابه است. تیروفیبان یک لیگاند پروتئینی IIb/IIIa است.

۲۹. الف (۴۰). فیناسترید نوعی مهارکننده آنزیم 5α - ردوکتاز است. فلوتامید یک آنتاگونیست گیرنده آندروژن است. کتوکونازول یک مهارکننده آنزیم سیتوکروم P450 (همچنین یک داروی ضد قارچ) است. لوپروئید نوعی آگونیست GnRH است که بصورت ذخیره‌ای در درمان سرطان پروستات بکار می‌رود. اکساندرولون یک استروئید آندروژنی آنابولیک است.

۳۰. الف (۱۲). داروهای مسدودکننده گیرنده بتا معمولاً ضربان قلب را کاهش می‌دهند اما در آنژین ناشی از اسپاسم عروق فایده‌ای ندارند. نیترات‌ها معمولاً ضربان قلب را افزایش می‌دهند. مسدودکننده‌های کانال کلسیم مانند دیلتیازم و وراپامیل، ضربان قلب را کاهش می‌دهند و در آنژین ناشی از اسپاسم عروق مفیدند اما نیفیدپین می‌تواند سرعت ضربان قلب را افزایش دهد.

۳۱. ب (۱۶). ارگوتامین یک منقبض‌کننده قوی عروق است اما آگونیست نسبی گیرنده آدرنژیک آلفا می‌باشد؛ بنابراین می‌تواند اثرات اپی‌نفرین را معکوس کند.

۳۲. ج (۱۵). این منحنی دیورز متوسط، تا حدی اتلاف پتاسیم و آلکالوز متابولیک را نشان می‌دهد که بیشتر از همه با دیورتیک تیازیدی مانند هیدروکلروتیازید منطبق است.

۳۳. د (۱۳). مسمومیت با دیژیتال با هیپوکالمی و هیپومنیزیمی (و هیپوکلسمی) همراهی دارد. هیپرکالمی (گزینه الف) برای همراه ساختن افراد بی‌دقت آمده است.

۳۴. الف (۱۳). گلیکوزیدهای قلبی اساساً از طریق مهار $Na^+/K^+-ATPase$ و در نتیجه، افزایش سدیم داخل سلولی اثر می‌کنند. این پدیده، موجب کاهش خروج کلسیم از سلول توسط مبادله‌کننده $Ca^{2+}-Na^+$ می‌شود. مقدار زیاد دیژیتال موجب افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود.

۳۵. ب (۲۰). متیل‌گزانتین‌ها آنزیم فسفودی‌استراز را مهار و غلظت cAMP را افزایش می‌دهند. آنها ممکن است گیرنده‌های آدنوزین را نیز مسدود کنند.

ایمی پرامین است. این داروها همچنین بعنوان داروی کمکی همراه با متیل فنیدیت برای درمان اختلال کمبود توجه استفاده می‌شوند. وضعیت‌های درد مزمن که به مسکن‌های معمول پاسخ نمی‌دهند، غالباً با مصرف داروهای سه حلقه‌ای درمان می‌شوند.

۵۱. ب (۳۰، ۳۱). کدین، اکسی‌کدون، و هیدروکدون همگی بوسیله سیتوکروم CYP2D6 متابولیزه می‌شوند که می‌تواند بوسیله برخی داروهای SSRI از جمله فلوکستین و پاروکستین مهار شود. متابولیسم این داروها توسط آنزیم CYP2D6 موجب تولید مورفین می‌شود که قویتر است. مهار این آنزیم سبب می‌شود اثرات مسکن کدین کاهش یابد.

۵۲. الف (۳۹). سندرم کوشینگ نتیجه ترشح بیش از حد استروئیدها و اکثراً به دلیل وجود یک آدنوم هیپوفیز ترشح‌کننده ACTH است. دگزامتازون می‌تواند ترشح ACTH را سرکوب کند، بنابراین می‌تواند برای تشخیص کوشینگ مربوط به غده هیپوفیز از کوشینگ بعلت تومورهای نابجای ترشح‌کننده ACTH بکار رود. فلودروکورتیزون تنها بر گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی اثر می‌کند. گلوکوز قبلاً بعلت ابتلا به بیماری بالا بوده است و افزایش آن نمی‌تواند به تشخیص علت بیماری کمک کند. کتوکونازول تولید هورمون‌های مردانه را مهار می‌کند اما نمی‌تواند اطلاعات تشخیصی فراهم نماید. PTU (پروپیل تیواوراسیل) تولید هورمون‌های تیروئید را مهار می‌کند.

۵۳. د (۲۹). کلوزاپین نسبت به هالوپریدول، اثرات مسدودکننده موسکارینی و آلفاآدرنژیک بیشتری دارد اما این اثرات نمی‌تواند علت کمتر بودن عوارض خارج هرمی کلوزاپین را توضیح دهد. علت اصلی این پدیده، کمتر بودن میل اتصالی کلوزاپین برای گیرنده دوپامینی D₂ در استریاتوم است.

۵۴. د (۲۹). ادم و بزرگی تیروئید، از عوارض شایع لیتیوم هستند اگرچه این علائم معمولاً با هیپوتیروئیدی همراه نیستند. عوارض عصبی لیتیوم عبارتند از: لرزش بدن، آتاکسی، و آفازی.

۵۵. د (۲۱، ۲۲). زولپیدم، زالپلون و اسزوپیکلون اگرچه بنزودیازپین نیستند اما با اثر بر گیرنده بنزودیازپین‌ها در CNS موجب افزایش انتقال یون کلرید با

سرعت القای بیهوشی اثر می‌گذارند بجز حداقل غلظت حبابچه‌ای داروی بیهوشی (MAC). MAC قدرت دارو را منعکس می‌سازد و حداقل غلظت حبابچه‌ای داروی هوشبر است که در ۵۰٪ بیماران، پاسخ به یک محرک دردناک استاندارد را حذف می‌کند.

۴۵. ه (۲۵). شروع اثر پروپوفول نسبت به باریتورات‌های داخل وریدی سریعتر است. کلیرانس این دارو از جریان خون کبدی بیشتر است که نشان می‌دهد کلیرانس خارج کبدی دارد. این دارو اثرات ضد استفراغ دارد و پس از انفوزیون طولانی‌مدت این دارو، بازگشت اثرات بیهوشی بسرعت انجام می‌شود.

۴۶. ج (۳۱). اگرچه میوز ویژگی اثر همگی اویپوئیدها بجز مپریدین است (مپریدین اثر مهارکننده موسکارینی دارد) اما نسبت به این اثر، تحمل روی نمی‌دهد یا در حد اندک ایجاد می‌شود. انقباض مردمک بعلت اویپوئیدها را می‌توان با آتروپین و نالوکسان مهار نمود.

۴۷. ه (۲، ۳۹). پردنیزون یک استروئید است و از طریق اتصال به گیرنده‌های سیتوپلاسمی استروئیدی اثر می‌کند. پس از اتصال به گیرنده، این مجموعه به هسته منتقل شده، نسخه‌برداری از ژنها را تغییر می‌دهد. سایر داروهای مورد پرسش در این سؤال به گیرنده‌های خارج سلولی غشایی متصل می‌شوند.

۴۸. ج (۳۰). نفازدون و ترازدون آنتاگونیست‌های گیرنده 5-HT₂ با اثرات ضداضطرابی و ضدافسردگی هستند. بعلاوه، ترازدون در دوزهای پایین، بصورت رایج و مؤثر، بعنوان یک داروی آرامبخش عمل می‌کند که نسبت به سایر داروهای آرامبخش - خواب‌آور مورد استفاده در اختلالات خواب، کمتر احتمال دارد وابستگی به آن ایجاد شود.

۴۹. ب (۲۹، ۳۰). افزایش اثرات نوراپی‌نفرین و / یا سروتونین از طریق مهار ناقلین بازجذب‌کننده، ویژگی بسیاری از داروهای ضدافسردگی، از جمله داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و SSRI می‌باشد. با این حال، مهار بازجذب دوپامین موجب افزایش اثرات آن در CNS و بروز عوارضی مانند اختلالات تفکر، توهم، هذیان و بدبینی می‌شود.

۵۰. ج (۳۰). شب‌اداری یک اندیکاسیون ثابت شده برای مصرف داروهای ضدافسردگی - سه حلقه‌ای مانند

واسطه GABA می‌شوند.

۵۶. ج (۲۲، ۵۸). دیازپام یک بنزودیازپین آرامبخش - خواب‌آور است که اثرات آن بصورت رقابتی توسط فلومازنیل خنثی می‌شود. استیل‌سیستین برای درمان مصرف دوز بالای استامینوفن استفاده می‌شود. آتروپین برای درمان مسمومیت با ارگانوفسفاتها و فومپیزول برای مسمومیت با متانول یا اتیلن‌گلیکول و نالوکسان برای درمان مصرف دوز بالای اوپیوئیدها استفاده می‌شوند.

۵۷. د (۴۵). مکانیسم اصلی بروز مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در باکتریهای گرم - منفی، تولید آنزیم‌های غیرفعال‌کننده است که گروه‌های استیل، آدنیل و فسفات را به مولکول دارو اضافه می‌کنند. این آنزیم‌ها را ترانسفرازهای گروهی می‌نامند.

۵۸. ه (۳، ۳۴، ۶۰، ۶۱). وارفارین توسط CYP3A4 (CYP1A و CYP2C)، این بیمار کاهش یافته و سطح پلاسمایی وارفارین به زیر سطح درمانی رسیده است. این موضوع نشان می‌دهد متابولیسم وارفارین افزایش یافته است. شربت St. John القاکننده قوی فعالیت CYP3A4 است. سایر داروها بنظر نمی‌رسد اثری بر خانواده آنزیم‌های CYP داشته باشند.

۵۹. ب (۴۳). سفالوسپورین‌های نسل سوم (سفترایکسون و سفوتاکسیم (لیست نشده) اکنون قویترین آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام علیه سویه‌های هموفیلوس آنفلوانزا و نیسریای تولیدکننده بتالاکتاماز هستند. با این حال اخیراً مواردی از مقاومت به این داروها گزارش شده است.

۶۰. د (۴۶). برخی فلوروکینولون‌ها مانند لووفلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین را نباید برای بیماران دارای سابقه آریتمی قلبی تجویز نمود زیرا باعث طولانی شدن QT می‌شوند.

۶۱. ج (۴۳، ۵۰). باکتری بیهوازی کلستریدیوم دیفیسیل عامل کولیت غشای کاذب تهدیدکننده حیات است. داروهای اصلی برای درمان این عفونت، ونکومایسین و مترونیدازول هستند.

۶۲. د (۴۶، ۵۲). یک قرص سولفامتوکسازول - تری‌متوپریم با دوز مضاعف که ۳ بار در هفته مصرف می‌شود، اثر پیشگیرانه برای عفونت پنوموسیستیس جیروکی در بیماران مبتلا به ایدز دارد اما می‌تواند بثورات پوستی، تب و لکوپنی ایجاد کند.

۶۳. ج (۵۴). این پرسش درباره داروهای ضد متابولیت است. دو گزینه در این گروه، مرکاپتوپورین و فلوئورواوراسیل هستند. مرکاپتوپورین، یک مشتق پورین است که بر متابولیسم پورین اثر می‌گذارد و 5-Fu ایجاد می‌کند که سوبسترای کشنده برای تیمیدیلالات سنتاز است.

۶۴. د (۱۶، ۵۹). اندانسترون یک آنتاگونیست گیرنده 5-HT₃ است که اثرات ضد تهوع بسیار قوی دارد. فاموتیدین یک آنتاگونیست گیرنده H₂ است که برای بیماری اسید - پپتیک استفاده می‌شود. لوکورین یک شکل دارویی تتراهیدروفولات است که می‌تواند اثرات داروی ضد سرطان متوترکسات را خنثی کند. مسالامین نوعی داروی ۵- آمینوسالسیلیک اسید (5-ASA) مورد استفاده در بیماری التهابی روده است. سوماتریتان یک آگونیست گیرنده سروتونین 5-HT 1B/1D است که برای درمان میگرن بکار می‌رود.

۶۵. ب (۴۷). برای درمان این بیمار، یک رژیم دارویی چهار دارویی مناسب است و اگر آزمایشات، حساسیت میکروب به این داروها را نشان می‌دهد می‌توان پیرازین‌امید را قطع کرد و رژیم ۳ دارویی حاوی ایزونیازید و ریفامپین را ادامه داد. احتمال بروز عوارض جانبی مانند درد مفاصل، اختلال عملکرد کبدی، پورفیری و واکنش‌های حساسیت به نور با مصرف پیرازین‌امید وجود دارد.

۶۶. الف (۴۸). ویژگی دو قطبی بودن مولکول آمفوتریسین B باعث می‌شود پس از تعامل آن با ارگوسترول در غشاهای قارچی، سوراخهایی بوجود آید که تمامیت غشا را مختل می‌سازند. نیستاتین (یک پلی‌ان دیگر) نیز بطور مشابه عمل می‌کند اما برای مصرف سیستمیک مناسب نیست زیرا سمیت کلیوی شدید ایجاد می‌کند.

۶۷. الف (۳۶، ۵۸). مصرف دوز بالای آسپرین باعث بروز اسیدوز متابولیک دارای شکاف آنیونی می‌شود. اتانول نیز می‌تواند اسیدوز دارای شکاف آنیونی ایجاد کند زیرا متابولیسم اتانول باعث تولید NADH می‌شود که پیروات را به لاکتات تبدیل می‌کند، البته این وضعیت حتی بدون درمان، خفیف می‌باشد. مصرف دوز بالای استامینوفن باعث بروز نارسایی کبدی می‌شود در حالی که دکسترومتورفان نوعی اوپیوئید است که موجب سرکوب عملکرد تنفسی می‌شود، نه افزایش تهویه تنفسی. دیفن‌هیدرامین نوعی آنتی‌هیستامین است که از طریق اثر بر گیرنده‌های مرکزی

عقونت‌های قارچی شایع ناشی از کاندیدا آلبیکنس حفاظتی ایجاد نمی‌کنند.

۷۶. الف (۴۲). پازه یک بیماری با افزایش جذب استخوانی است که باعث افزایش سطح سرمی کلسیم می‌شود. بیس فسفونات‌ها و کلسیتونین این پدیده را مهار می‌کنند. کلسیتونین داروی انتخابی برای کاهش سطح سرمی کلسیم است. فلورید و رالوکسیفن بر تشکیل استخوان اثر می‌گذارند. PTH و HTZ سطح سرمی کلسیم را افزایش می‌دهند.

۷۷. ه (۶ ۱۱). لوزارتان عضوی از گروه مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II را مهار می‌کند.

۷۸. ب (۱۱). دیلتیازم، نیفدین، و وراپامیل از طریق کاهش ورود کلسیم از کانال‌های نوع L باعث اتساع عروق می‌شوند. هیدرالازین و نیتروپروساید از طریق رها سازی اکسید نیتریک اثر می‌کنند. دیازوکسید و مینوکسیدیل از طریق تسهیل باز کردن کانال پتاسیم عمل می‌کنند.

۷۹. ه (۲۵). تریسموس یا هیپرتونی عضلات ماضغه که از مصرف سوکسینیل کولین طی القای بیهوشی ایجاد می‌شود، پدیده‌ای نادر و خطرناک است. این پدیده برای متخصص بیهوشی با مشکل در باز نگهداشتن راه هوایی تظاهر می‌کند اما پزشک باید آنرا بعنوان نشانهٔ قریب‌الوقوع بروز هیپرترمی بدخیم تلقی نماید.

۸۰. ج (۶). تاژکداران ساکسی‌توکسین را ترشح می‌کنند که کانال‌های سدیم ولتاژی دریچه‌دار را در اعصاب مهار می‌کند. تماس با این سم ابتدا باعث مهار اعصاب حسی می‌شود (کرختی و سوزن سوزن شدن) اما می‌تواند با درگیری اعصاب حرکتی، فلج عضلات ارادی (از جمله دیافراگم) را ایجاد نماید.

۸۱. ب (۱۰). کارودیلول تنها داروی مسدودکننده بتا در این فهرست است که عملکرد مهارکننده گیرنده آلفا۱درنژیک نیز دارد.

۸۲. ج (۳۰). تقریباً ۵٪ زنان سنین باروری در انتهای مرحله لوتئال چرخه قاعدگی علایمی شدیدتر از PMS را تجربه می‌کنند. این علایم را اختلال دیس‌فوریک حول قاعدگی (PMDD) می‌نامند. داروهای SSRI از جمله فلوکستین برای درمان این وضعیت تأیید شده‌اند.

۸۳. الف (۳۰). داروهای SSRI بعنوان خط اول درمان PTSD شناخته می‌شوند و می‌توانند علایمی مانند افکار

هیستامین موجب اثرات آرامبخشی می‌شود اما اسیدوز معمولاً ایجاد نمی‌کند.

۶۸. د (۱، ۵۸). آسپرین یک اسید ضعیف با PKa معادل ۳/۵ می‌باشد. قلیایی کردن ادرار تا PH برابر ۷/۵ با تجویز بیکربنات سدیم می‌تواند دفع ادراری آسپرین و سایر سالیسیلات‌ها را افزایش دهد. قلیایی کردن ادرار موجب می‌شود شکل باردار و قطبی سالیسیلات‌ها در مایع لوله‌های کلیوی به دام بیفتد. همودیالیز نیز در دفع سالیسیلات‌ها از بدن بسیار مؤثر است.

۶۹. د (۴۷). هنگامی که ریفامپین به تنهایی برای درمان عفونت‌های باکتریال بکار می‌رود، مقاومت میکروبی سریعاً پدید می‌آید. هنگامی که این دارو در درمان وضعیت ناقل مننگوکوک استفاده می‌شود، سویه‌های بشدت مقاوم نیز ممکن است طی درمان سریعاً بوجود آیند.

۷۰. ه (۵۲). داکسی‌سیکلین، آتواکون - پروگوانیل (مالارون) و مفلوکین همگی در پیشگیری از بروز عفونت ناشی از سویه‌های مقاوم به کلروکین پلاسمودیوم فالسیپاروم مؤثرند.

۷۱. ح (۱۴). پتانسیل عمل به آهستگی بالا می‌رود و طولانی‌تر شده است. این اثرات بدون بلوک کلسیم یا بتا (مشخصه آمیودارون)، برای داروهای گروه IA شاخص هستند از جمله پروکاینامید.

۷۲. د (۵۵). اینفلیکسیماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی است که به $TNF-\alpha$ متصل می‌شود. داروهای آنتی‌بادی ضد $TNF-\alpha$ بطور فزاینده‌ای برای درمان اختلالات التهابی مانند آرتریت روماتوئید بکار می‌روند (اتانرسپت، آدالیموماب).

۷۳. الف (۳۰). عوارض جانبی آمی‌تریپتیلین عبارتند از: خواب‌آلودگی، افت فشارخون، تاکیکاردی، علایم مهار موسکارینی مانند کاهش حرکات روده و اتساع مردمک. در موارد مصرف دوز بسیار بالای این دارو باید مراقب "3c" بود: کوما، سمیت قلبی و تشنج.

۷۴. ب (۴۹). مهارکننده‌های پروتئاز مانند ایندیناویر در مرحله پس از ترجمه در HIV اثر می‌کنند و آنزیم‌های ویروسی مسؤول برش مولکول‌های پیش‌ساز را مهار می‌کنند.

۷۵. الف (۴۸، ۴۹). داروهای پیشگیری‌کننده در بیماران مبتلا به ایدز از بروز اکثر عفونت‌های فرصت‌طلب جلوگیری می‌کنند از جمله سیتومگالوویروس (گان‌سیکلویر)، اما معمولاً در برابر

اضطرابی و بیش‌برانگیختگی را درمان کنند. روان‌درمانی نیز علاوه بر داروهای ضدافسردگی برای درمان این اختلال ضروری است.

۸۴. الف (۳۱). دیفنوکسیلات و لوپرامید برای درمان اسهال استفاده می‌شوند و یبوست عارضه جانبی داروهای اوبیویدی می‌باشد.

۸۵. ب (۲۹). اگرچه تمامی داروهای روانپزشکی گیرنده D_2 را مهار می‌کنند اما برخی مهارکننده قوی گیرنده دوپامینی D_4 (مانند کلوزاپین) یا گیرنده سروتونین $5-HT_{2A}$ (مانند الازاپین) هستند.

۸۶. د (۲۳، ۳۱، ۳۲). نالوکسان، یک آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده اوبیویدی است که برای افراد تحت درمان سوءمصرف الکل استفاده می‌شود.

۸۷. ب (۴۳، ۴۴). سفتریاکسون (یا سفیکسیم) داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های گنوکوکی هستند و عفونت کلامیدیایی معمولاً به تتراسیکلین پاسخ می‌دهد. آزیترومایسین اگرچه در این فهرست نیست اما می‌تواند برای درمان عفونت کلامیدیایی داروی انتخابی باشد و بعنوان داروی جایگزین در درمان عفونت گنوکوکی نیز بکار رود.

۸۸. ج (۳۹، ۵۴). لنفوم هوچکین، نوعی سرطان بافت لنفاوی است که در غدد لنفاوی، طحال، کبد و مغز استخوان یافت می‌شود و بخوبی به ترکیبات دارای پردنیزون پاسخ می‌دهد. پردنیزون و دیگر گلوکوکورتیکوئیدها، لنفوسیتولیتیک انتخابی هستند. سایر داروهای نام برده شده در این سؤال، داروهای سیتوتوکسیک هستند.

۸۹. ج (۵۴). به این نکته توجه کنید که نام تمامی مهارکننده‌های کیناز به "nib" ختم می‌شود. آناسترازول نوعی مهارکننده آروماتاز است. دوکسوروبیسین نوعی آنتی‌بیوتیک آنتی‌تومور است. ایماتینیب (Gleevec) کیناز bcr-abl را هدف قرار می‌دهد. ریتوکسیماب نوعی آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد CD20 است. وین‌کریستین یک آلکالوئید مؤثر بر میکروتوبولها است.

۹۰. ج (۴۴ و ۴۶). در رابطه با اتیولوژی میکروبی، شایعترین ارگانیسم‌های عامل پنومونی اکتسابی در جامعه، پنوموکوک، هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس هستند. این عفونت را براساس الگوی مقاومت میکروبی می‌توان با یک آنتی‌بیوتیک درمان کرد و داکسی‌سیکلین بطور شایع برای

این منظور بکار می‌رود.

۹۱. ه (۴۶). در مورد بیمار سؤال ۹۰ اگرچه در میان گزینه‌ها از لووفلوکساسین نام برده نشده اما از آن می‌توان بعنوان درمان تک‌دارویی یا همراه با سایر داروها برای درمان عفونت پنومونی اکتسابی در جامعه استفاده کرد زیرا نسبت به سیپروفلوکساسین علیه باکتری‌های عامل این عفونت (به ویژه پنوموکوک) فعالیت بیشتری دارد.

۹۲. الف (۴۲). بیس فسفونات‌ها جذب استخوانی را مهار می‌کنند. آناسترازول یک مهارکننده آروماتاز است که برای درمان سرطان پستان بکار می‌رود. اتینیل استرادیول یک استروژن است که جذب استخوانی را تحریک می‌کند. امپرازول نوعی مهارکننده پمپ پروتون است. اکساندرولون نوعی آندروژن با اثرات آنابولیک است (در سندرم تحلیل رفتن بدن در بیماری‌ها، سرطان و ایدز و... بکار می‌رود).

۹۳. ه (۵۵). اثرات سرکوب‌کننده ایمنی سیکلوسپورین با اتصال به سیکلوفیلین و ایجاد کمپلکس با کلسی‌نورین (فسفاتاز سیتوزولی) انجام می‌شود. کلسی‌نورین برای فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری هسته‌ای سلول T فعال (NF-AT) لازم است. بدین ترتیب، سیکلوسپورین تولید اینترلوکین‌ها از جمله IL-2 توسط سلول‌های T فعال را مهار می‌کند.

۹۴. ب (۳۶). اتانرسپت برای درمان استئوآرتریت مناسب نیست زیرا به $TNF-\alpha$ متصل شده آنرا غیرفعال می‌کند. بنابراین دارو تنها برای درمان اختلالات التهابی با واسطه $TNF-\alpha$ مانند آرتریت روماتوئید، آرتریت همواره با پسوریازیس در سنین جوانی، آرتریت پسوریازیس و اسپوندیلیت آنکیلوزان کاربرد دارد.

۹۵. ی (۹). برای پاسخ به این پرسش و پرسش بعدی باید اثرات آگونیست و آنتاگونیست را بدانید. توجه کنید که فشارخون سیستولی و دیاستولی افزایش یافته اما ضربان قلب کاهش یافته است. این ویژگی‌ها با دارویی آگونیست آلفا مانند نوراپی‌نفرین (گزینه ج) یا فنیل‌افرین (گزینه ی) مطابقت دارد. برای انتخاب پاسخ باید اثرات ۲ دارو را مقایسه نمود. پس از تزریق داروی ۲، تغییری در ضربان قلب رخ نمی‌دهد که نشان می‌دهد برادیکاردی مشاهده شده، پاسخ رفلکسی به اثرات منقبض‌کننده عروق بوده است. بنابراین داروی ۱ فاقد اثرات آگونیست بتا است و یک آگونیست

خالص آلفا می‌باشد.

۹۶. ط (۱۰). چنانکه در پاسخ سؤال قبل گفته شد، داروی آگونیست (داروی ۱) احتمالاً یک داروی آگونیست آلفای قوی می‌باشد. داروی ۲ بطور قابل توجهی اثرات منقبض‌کننده عروق داروی ۱ را کاهش می‌دهد (علایم مطابق با مهار گیرنده آلفا) و همچنین تغییرات ضربان قلب ناشی از این دارو را سرکوب می‌کند. اگر داروی ۱ نوراپی‌نفرین باشد، اثرات آگونیست بتای آن بر ضربان قلب باید ظاهر گردد. بنابراین داروی دوم یک مسدودکننده ساده گیرنده آلفا است.

۹۷. ب (۲۸). تیروکسین (T_4) نسبت به لیوتیرونین (T_3) ارجح است زیرا نیمه عمر طولانی‌تری دارد، ارزانتر است و شروع اثر آن کندتر می‌باشد. T_4 در بافتهای بدن به T_3 تبدیل می‌شود، بنابراین میل اتصالی آن برای گیرنده یا اثرات آن بر خلق بیمار مشابه T_3 است.

۹۸. الف (۳۷). این بیمار علایم و نشانه‌های هیپرپرولاکتینمی را دارد که بعلت آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده پرولاکتین ایجاد می‌شوند. آگونیست‌های گیرنده دوپامینی D_2 مانند بروموکریپتین می‌توانند ترشح بیش از حد پرولاکتین را سرکوب کنند.

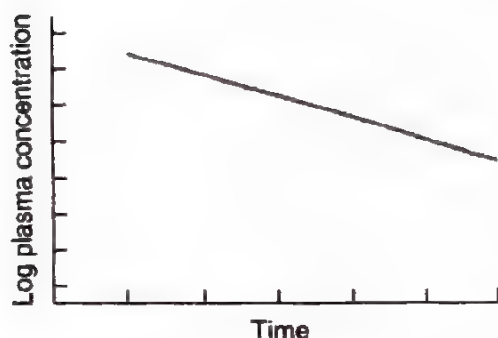
۹۹. الف (۴۰). کلومیفن یک ترکیب غیراستروئیدی است. با بلوک انتخابی گیرنده‌های استروژن در هیپوفیز، باعث کاهش بازخورد منفی (feedback) و افزایش خروجی LH و FSH می‌شود. این عمل باعث افزایش گنادوتروپین‌های محرک تخمک‌گذاری می‌گردد.

۱۰۰. ج (۴۱). متفورمین از نظر ایجاد اسیدوز لاکتیک در لیست سیاه هشداردهنده قرار دارد. توجه کنید متفورمین یک داروی "تعدیل‌کننده قند خون" است و باعث هیپوگلیسمی نمی‌شود.

آزمون ۲

توضیح: هر یک از سؤالات یا جملات ناقص را با بهترین گزینه پاسخ دهید.

الف) آسپرین
ب) دیازپام



ج) اتانول
د) فنی توئین

۱. بیماری با علایم و نشانه‌هایی که می‌تواند ناشی از یک داروی محرک گیرنده موسکارینی یا یک اویپوئید باشد، در بخش اورژانس بستری شده است. کدام یک از موارد زیر، یک تأثیر مشترک داروهای محرک موسکارینی و اویپوئیدی است؟

الف) کاهش پرستالتیسم
ب) کاهش ترشح غدد بزاقی
ج) افزایش فشارخون
د) مهار غدد عرق تنظیم‌کننده‌ی دما
ه) میوز

۲. کدام یک از جملات زیر در رابطه با اکسید نیتریک صحیح‌ترین است؟

الف) در آندوتلیوم عروق و مغز ساخته می‌شود.
ب) از وزیکول‌های ذخیره‌ای تحت تأثیر استیل‌کولین آزاد می‌شود.
ج) نیتروپروساید، NO سنتاز را تحریک می‌کند.
د) هیستامین NO سنتاز را مهار می‌کند.
ه) NO باعث انقباض عروقی در ریه می‌شود.

۳. بیماری ۳۵ ساله بعلت اغمای ناشی از مصرف دارو به اورژانس آورده شده است. سطح خونی دارو در طی چند ساعت گرفته شد و کاهش غلظت دارو مطابق منحنی زیر مشاهده گردید. کدامیک از داروهای زیر بیشتر امکان دارد علت حالت اغما در این بیمار باشد؟

۴. در مطالعه آزمایشگاهی دارویی جدید مشاهده شد فعالیت آنزیم‌های متصل به غشاء توسط دارو افزایش می‌یابد. تحلیل این آنزیم نشان داد نوعی تیروزین کیناز ایستتگرال است که دومن خارج سلولی آن به لیگاند متصل می‌شود و دومن داخل سلولی، ریشه‌های تیروزین را فسفریله می‌کند. فعالیت کدام یک از گیرنده‌های زیر، به تحریک دومن تیروزین کیناز داخل سلولی وابسته است؟

الف) گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین
ب) گیرنده‌های متصل به پروتئین G
ج) گیرنده‌های انسولین
د) گیرنده‌های استروئید
ه) گیرنده‌های ویتامین D

۵. پزشک برای یک بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد،

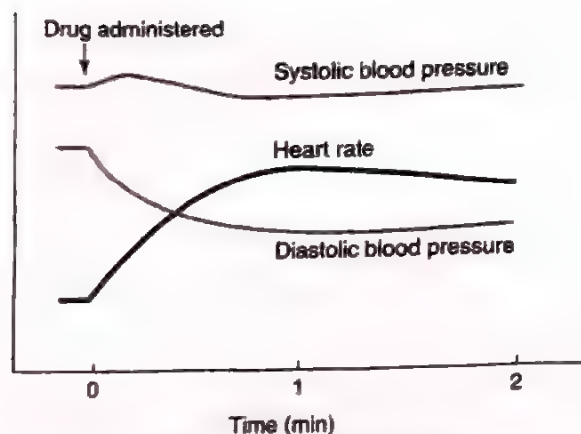
از جملات زیر در مورد پاسخ احتمالی اتونوم به این عارضه صحیح است؟

- الف) ضربان قلب کند، اتساع مردمک‌ها، پوست مرطوب
- ب) ضربان قلب سریع، اتساع مردمک‌ها، پوست مرطوب
- ج) ضربان قلب کند، پوست خشک، افزایش صداهای روده‌ای
- د) ضربان قلب کند، پوست خشک، مردمک‌های منقبض، افزایش صداهای روده‌ای
- ه) ضربان قلب سریع، مردمک‌های منقبض، پوست گرم

۹. یک مرد ۶۵ ساله به گلوکوم زاویه باز مزمن دچار شده است. کدام دارو در درمان این بیمار بیشترین نقش را دارد؟

- الف) افدرین
- ب) ایزوپروترنول
- ج) لاتانوپرست
- د) مانیتول
- ه) پروپرانولول

۱۰. یک داروی جدید در فاز I مطالعه بالینی به گروهی از داوطلبان سالم تجویز شده است. تک‌دوز داخل وریدی، تغییراتی را در فشارخون و ضربان قلب ایجاد کرده که در شکل زیر مشاهده می‌شود. این دارو به کدام گیرنده‌ها تمایل دارد؟



- الف) α_1 و α_2 و β_1
- ب) فقط α_1 و α_2
- ج) فقط β_1 و β_2

نارسایی قلبی و آریتمی، انفوزیون پیوسته لیدوکائین را تجویز کرده است. غلظت پلاسمایی هدف ۳mg/L است. پارامترهای فارما کوکینتیک لیدوکائین عبارتند از $V_d 70L$ ، $CL = 35L/h$ ، و $t_{1/2} = 1.4h$. غلظت پلاسمایی لیدوکائین ۲/۸ ساعت بعد ۲/۴mg/L است. غلظت پلاسمایی پایدار، چه میزان خواهد بود؟

- الف) ۱/۵mg/L
- ب) ۲/۴mg/L
- ج) ۳/۲mg/L
- د) ۴/۶mg/L
- ه) ۶/۹mg/L

۶. محققین می‌خواهند یک داروی جدید را برای پیشگیری از آسم ارزیابی کنند قبل از بررسی اثر آن در انسان، طبق قوانین FDA، کدام یک از موارد زیر لازم است؟

الف) تمام عوارض حاد و مزمن آن در حیوان باید به FDA گزارش شود.

ب) باید ثابت کرد که دارو اثرات سرطان‌زا ندارد.

ج) بی‌خطر بودن دارو در حیوانات مبتلا به بیماری موردنظر باید ثابت شود.

د) دارو را باید در سه گونه از پستانداران مطالعه کرد.

ه) تأثیر دارو بر تولیدمثل باید در دو گونه از حیوانات ارزیابی شود.

۷. یک خانواده با ۳ کودک خردسال به علت سرمای شدید از بخاری کهنه‌ی خود و گاز شهری برای گرم کردن خانه استفاده می‌کنند. آنها تمام پنجره‌ها را برای ممانعت از خروج گرما بسته‌اند. روز بعد، در حالت غیر هوشیار، یافت شده‌اند کدام یک ممکن است علت این حادثه باشد؟

- الف) مونواکسیدکربن
- ب) هیدروکربن‌ها
- ج) ازون
- د) دی‌اکسید نیتروژن
- ه) دی‌اکسید سولفور

۸. بیماری به علت استفراغ خونی بستری است. فشار خون ایستاده ۱۰۰/۶۰ mmHg و نشسته ۵۰/۰ است. کدام یک

(د) فقط M_3 موسکارینیک

(ه) فقط N_N نیکوتینیک

افزایش می‌دهد.

(ه) تائیکاردی جریان دیاستولیک کرومر را افزایش می‌دهد.

۱۱. در افرادی که روزانه سه نوشابه الکلی یا بیشتر مصرف

می‌کنند، تجویز دوز متداول استامینوفن ممکن است

عوارض کبدی شدید ایجاد کند. علت این افزایش

حساسیت به سمیت استامینوفن کدام است؟

(الف) کاهش سطح کبدی استالدئید دهیدروژناز

(ب) کاهش ذخایر کبدی NADPH

(ج) افزایش دفع استامینوفن توسط کبد سیروتیک

(د) افزایش فعالیت آنزیمهای سیتوکروم P450 و عملکرد

ایزوزیمهای اکسیداز

(ه) افزایش جریان خون کبدی

۱۴. کدام دارو در آنژین مفید است، ولی عوارضی نظیر

یبوست، ادم و افزایش اندازه قلب دارد؟

(الف) آتنولول

(ب) هیدرالازین

(ج) ایزوسورباید دی‌نیترات

(د) نیتروگلیسرین

(ه) وراپامیل

۱۵. دختری ۱۵ ساله با شکایت طپش قلب و کوتاهی تنفس

مراجعه کرده است. در ECG بیمار، تائیکاردی سینوسی با

ضربان قلب ۱۶۰ در دقیقه دیده می‌شود. کدام دارو برای

مدت کوتاه (۵ تا ۱۵ دقیقه)، تون واگ را در قلب افزایش

می‌دهد؟

(الف) دیگوکسین

(ب) ادروفونیوم

(ج) ارگوتامین

(د) پرایدوکسیم

(ه) پیریدوستیگمین

۱۲. کدام یک از موارد زیر، نمونه‌ای از واکنشهای مرحله I

متابولیسم دارو است؟

(الف) استیلایسون

(ب) گلورونیداسیون

(ج) هیدروکسیلاسیون

(د) متیلاسیون

(ه) سولفاسیون

۱۶. یک بیمار با سابقه ۳۰ سال دیابت نوع ۱، با شکایت نفخ

و احساس ترش کردن بعد از غذا مراجعه کرده است.

چندین بار بعد از غذا، استفراغ روی داده است. در معاینه،

تاخیر در تخلیه معده مشاهده می‌شود. تشخیص

گاستروپارزی دیابتی مطرح می‌شود. بهترین دارو برای این

بیمار کدام است؟

(الف) فاموتیدین

(ب) متوکلوپرامید

(ج) میزوپروستول

(د) اومپرازول

(ه) اونداسترون

۱۴-۱۳: یک کارگر ۵۲ ساله با شکایت از درد دوره‌ای

قفسه‌سینه به مطب مراجعه کرده است. بیمار این درد را به

شکل سنگینی بر روی جناغ توصیف می‌کند. درد در حین

فعالیت آغاز و بعد از ۱۵ دقیقه استراحت رفع می‌شود. پس از

معاینه کامل، تشخیص آنژین فعالیتی مطرح می‌گردد.

۱۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با تأثیر مفید

نیتروگلیسرین در این بیمار صحیح است؟

(الف) اتساع شریانچه‌های کرومر، مقاومت را کاهش و

جریان خون بافت ایسکمیک را افزایش می‌دهد.

(ب) اتساع شریانچه‌های محیطی، کار قلبی را افزایش

می‌دهد.

(ج) اتساع وریدهای سیستمیک، حجم دیاستولیک قلب را

کاهش می‌دهد.

(د) افزایش تحریک سمپاتیک، جریان خون کرومر را

۱۷. تفاوت اصلی بین آنتاگونیستهای غیرانتخابی گیرنده آلفا

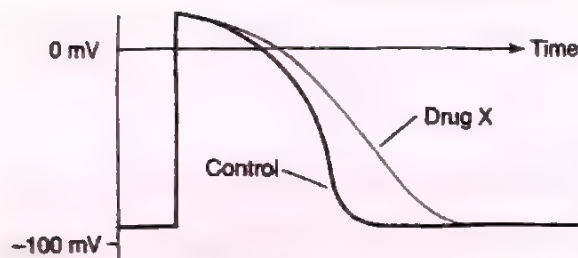
و آنتاگونیستهای انتخابی α_1 این است که آنتاگونیستهای

انتخابی α_1 :

فراموش کرده و با علایم سردرد شدید، تاری دید و خونریزی شبکیه در اورژانس بستری گردید. فشار خون وی ۲۰۰/۱۲۰ میلی‌متر جیوه است. دارویی که اگر به طور ناگهانی قطع شود برگشت شدید فشارخون ایجاد می‌شود، احتمالاً کدام یک از موارد زیر است؟

- (الف) آتنولول
- (ب) کلونیدین
- (ج) لابتولول
- (د) لوزارتان
- (ه) پرازوسین

۲۱. پس از بیوپسی، عضله بطنی برای ثبت پتانسیل عمل غشاء آماده شده است. پتانسیل عمل قبل و بعد از تجویز داروی X ثبت شده است. داروی X کدام است؟



- (الف) آدنوزین
- (ب) آمیودارون
- (ج) پروکائین‌آمید
- (د) سوتالول
- (ه) وراپامیل

۲۲. کدام یک از موارد زیر، تأثیر مشترک پروپرانولول و هیدرالازین است؟

- (الف) کاهش قدرت قلب
- (ب) کاهش برون‌ده قلبی
- (ج) کاهش میانگین فشار شریانی
- (د) افزایش مقاومت عروق سیستمیک
- (ه) تاقیکاردی

۲۳. یک مرد کشاورز ۵۴ ساله، شرح‌حالی از ۵ سال دردهای شدید، مکرر و عودکننده به علت سنگ کلسیمی کلیه

(الف) خطر هیپوگلیسمی بیشتری دارند.

(ب) احتمال اسپاسم برونش را در افراد مبتلا به آسم، بیشتر افزایش می‌دهند.

(ج) کارایی بیشتری در شل کردن عضله صاف دستگاه ادراری دارند.

(د) تاقیکاردی رفلکسی کمتری ایجاد می‌کنند.

(ه) فشار متوسط شریانی را بیشتر کاهش می‌دهند.

۱۸. یک زن ۷۰ ساله مبتلا به فشارخون خفیف تا متوسط، ۲ سال پیش در اثر سقوط، به شکستگی هیپ دچار شد. طی ۱۸ ماه گذشته فشار وی افزایش یافته است. در مراجعه اخیر، بیمار به دلیل فشارخون ۱۷۰/۱۰۰ mmHg به درمان نیاز دارد. در درمان درازمدت فشارخون بالا، احتمال اکت فشارخون وضعیتی با کدام دارو بیشتر است؟

(الف) داروهای مهارکننده ACE

(ب) متسع‌کننده‌های شریانی

(ج) همه آگونیست‌های α_2 با عملکرد مرکزی

(د) آنتاگونیست‌های α_1 با عملکرد محیطی

(ه) بتابلوکرها

۱۹. یک زن ۵۲ ساله با سابقه دارودرمانی برای بیماری‌های مختلف بستری شده است. بررسی آزمایشگاهی، الکترولیت‌های سرم را چنین نشان می‌دهد (مقادیر طبیعی در داخل پرانتز ذکر شده‌اند):

K^+ : ۶٫۵ meq/L (۳٫۵-۵)

pH: ۷٫۳ (۷٫۳۱-۷٫۴۱)

Na^+ : ۱۴۰ meq/L (۱۳۵-۱۴۵)

Cl^- : ۱۰۰ meq/L (۹۸-۱۰۷)

این بیمار احتمالاً چه دارویی مصرف می‌کند؟

(الف) استازولامید

(ب) آتنولول

(ج) دیگوکسین

(د) اپلرنون

(ه) فوروزماید

۲۰. زنی ۴۰ ساله بعلت ابتلا به افزایش فشارخون متوسط و مزمن تحت درمان است. در مسافرت وی قرص‌هایش را

می‌دهد. بیمار دچار هیپرکلسیوری است که به علت نقص در بازجذب کلسیم از کلیه می‌باشد. درمان مناسب بلندمدت در این بیمار کدام است؟

(الف) آنتاگونیست آلدوسترون

(ب) دیورتیک قوس هنله

(ج) NSAID

(د) اویپوتید قوی

(ه) دیورتیک تیازیدی

۲۴. یک مرد ۵۵ ساله به دلیل ابتلاء به کاردیومیوپاتی و نارسایی احتقانی قلب، دیورتیک مصرف می‌کند. مکانیسم اثر فوروزماید کدام است؟

(الف) اختلال در تبادل H^+/HCO_3^-

(ب) مهار ناقل Na^+/Cl^-

(ج) مهار ناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$

(د) مهار کربنیک آنهیدراز

(ه) مهار بیان ژنتیکی DNA در کلیه

۲۵. زنی ۵۶ ساله بعلت ابتلا به آرتریت زانوهای فعالیتش محدود شده است و پس از یک حمله ابتلا به عفونت هرپس زوستر دچار نورالژی در قسمت تنه شده است. کدامیک از داروهای زیر معمولاً برای کنترل درد آرتریت و نورالژی پس از ابتلا به هرپس بصورت موضعی بکار می‌روند؟

(الف) آلیسکیرن

(ب) بوزنتان

(ج) کاپسایسین

(د) لوزارتان

(ه) نسیریتید

۲۶. شما در تلاش به دستیابی به جایزه نوبل چندین آنزیم داخل سلولی را مورد مطالعه قرار می‌دهید. کدام یک از موارد زیر، عملکرد سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ می‌باشد؟

(الف) تبدیل GTP به cGMP

(ب) تبدیل ATP به cAMP

(ج) تجزیه متابولیک cAMP

(د) ساخت لکوترین‌ها از آراشیدونات

(ه) ساخت پروستاگلاندین‌ها از آراشیدونات

۲۸-۲۷: یک دانش‌آموز ۱۶ ساله از ۸ سال پیش به آسم دچار شده است. اخیراً شدت برخی حملات برونکواسپاسم افزایش یافته است و از شما برای درمان سؤال می‌نماید.

۲۷. کدام یک از داروهای زیر در درمان یک حمله حاد برونکواسپاسم مؤثر است؟

(الف) آلبوترول

(ب) آتنولول

(ج) فرموترول

(د) متوپرولول

(ه) تتوفیلین

۲۸. کدام یک از داروهای زیر، یک آگونیست انتخابی و طولانی‌اثر β_2 است که برای درمان آسم متوسط تا شدید به کار می‌رود؟

(الف) ایپراتروپیوم

(ب) مونتیلوکاست

(ج) سالمترول

(د) تتوفیلین

(ه) زافیرلوکاست

۲۹. لیدوکائین معمولاً به عنوان یک بی‌حس‌کننده موضعی به کار می‌رود. اگر پزشک به اشتباه دوز بالایی از لیدوکائین را از راه داخل وریدی تجویز کند، کدام یک از موارد زیر مشاهده خواهد شد؟

(الف) تحریک قلبی - عروقی

(ب) ترشح بیش از حد بزاق، میدریاز، و اسهال

(ج) افزایش درجه حرارت بدن و بالا رفتن فشار خون

(د) هیچ تأثیر فوری مشاهده نمی‌شود، اما آسیب وسیع سلولهای کبدی با تأخیر روی می‌دهد.

(ه) تشنج و کما

۳۰. در ابتدای یک بیهوشی عمومی، که در آن سوکسینیل‌کولین و هالوتان به کار رفته است، اسپاسم شدید عضلانی، افزایش فشارخون و هیپترمی روی داده

است. کدام دارو برای درمان این بیمار مؤثر است؟

(الف) باکلوفن

(ب) دانترون

(ج) فنتانیل

(د) نالوکسان

(ه) توبوکورارین

۳۴. یک پسر ۵ ساله به عفونت روده‌ای کرم سنجاقی

(انترویبوس ورمیکولاریس) دچار شده است. کدام دارو

برای درمان این عفونت مناسب است؟

(الف) ایورمکتین

(ب) مبندازول

(ج) مفلوکین

(د) پرازی کوانتل

(ه) کینین

۳۵. کدامیک از داروهای ضد مالاریا می‌توانند وضعیت

مسمومیت وابسته به دوز با علائمی مانند تاری دید،

گیجی، پوست مرطوب و قرمز، تهوع، اسهال و وزوز گوش

ایجاد کند؟

(الف) آرتسونات

(ب) آتواکون - پروگوانیل

(ج) مفلوکین

(د) کینیدین

(ه) پریماکین

۳۱. یک زن ۳۴ ساله در سه ماهه دوم بارداری دچار درد،

قرمزی و تورم پا شده که تشخیص ترومبوز ورید عمقی

(DVT) برای وی مطرح شده و وی به طور

موفقیت آمیزی درمان شده است. با این حال، به علت خطر

بالای عود DVT وی تحت درمان با داروی ضدانعقاد

قرار خواهد گرفت. کدام دارو را پیشنهاد می‌کنید؟

(الف) آسپیرین

(ب) کلوییدوگرل

(ج) انوکسپارین

(د) لپرودین

(ه) وارفارین

۳۶. یک داروی ضد قند خوراکی که باعث مهار برداشت

مجدد گلوکوز کلیوی از مایع فیلتره شده می‌شود و در نتیجه

قند خون را کم می‌کند کدام است؟

(الف) آکاربوز

(ب) کاناگلیفلوزین

(ج) گلیپیزید

(د) متفورمین

(ه) روسیگلیتازون

(و) سیتا کلیپتین

۳۲. کدام یک از موارد زیر یک مهارکننده ساخت دیواره

سلولی قارچی است که به صورت وریدی در درمان عفونت

منتشر با منشأ آسپرژیلوس یا کاندیدا مؤثر است؟

(الف) آمفوتریسین B

(ب) کاپسوفونگین

(ج) فلوسیتوزین

(د) نیستاتین

(ه) وریکونازول

۳۳. کدام یک از جملات زیر در مورد آسیکلوویر صحیح

است؟

(الف) یک پیش‌داروست که بوسیله آنزیم‌های کبدی به

والاسیکلوویر تبدیل می‌شود.

(ب) بر علیه سیتومگالوویروس فعال است.

(ج) فعالیت زیستی با تیمیدین کیناز ویروسی.

(د) فعالیت بالا بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)

(ه) سمی برای مغز استخوان

۳۷. یک بیمار جوان به دلیل بیماری پیشرفته کلیوی، یک

پیوند کلیه را از یکی از بستگان خود دریافت کرده که از نظر

HLA و گروه خونی سازگار بوده است. برای پیشگیری از

رد پیوند، به بیمار سیکلوسپورین تجویز شده است. دو

سال بعد از آغاز تجویز سیکلوسپورین، پزشک به دلیل

ظهور عوارض دارویی (سمیت کلیوی و افزایش فشار

خون)، این دارو را قطع و داروی دیگری تجویز می‌کند.

این داروی سرکوب‌کننده ایمنی، سمیت کلیوی ندارد و

مکانیسم اثر آن، مهار ساخت گوانوزین منوفسفات (GTP) از مواد اولیه است. داروی جدید کدام است؟

الف) آزاتیوپرین

ب) اتانرسپت

ج) میکوفنولات موفتیل

د) سولفاسالازین

ه) پردنیزون

۳۸. مکانیسم مقاومت شدید نسبت به ایزونیازید در باکتری

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس چیست؟

الف) تغییر مسیر سنتز اسید میکولیک

ب) کاهش تجمع داخل سلولی ایزونیازید

ج) تولید آنزیم غیرفعال کننده N - متیل ترانسفراز

د) ایجاد جهش در ژن *inhA*

ه) کاهش بیان ژن *KatG*

۳۹. یک دختر ۲ ساله به دلیل استفراغ، اسهال خونی، و افت

فشار خون به اورژانس منتقل شده است. در رادیوگرافی شکم، قرصهای متعدد حاجب اشعه دیده می‌شود. یکی از همراهان بیمار بیان می‌کند که یک بطری خالی قرص آهن را در اتاق یافته است. علاوه بر اقدامات حمایتی، کدام یک از موارد زیر را توصیه می‌کنید؟

الف) تجویز داخل وریدی استیل سیستین

ب) تجویز داخل وریدی دفروکسامین

ج) تجویز داخل وریدی پرالیدوکسیم

د) تجویز ذغال فعال از راه خوراکی

ه) تجویز EDTA از راه خوراکی

۴۰. یک خانم ۵۵ ساله با COPD، اپیزودهای مکرر

برونکواسپاسم را ذکر می‌کند. او از برونکودیلاتورهای بدون نیاز به نسخه استفاده می‌کند اما زمانی که استنشاق آنها را انجام می‌دهد دچار طپش قلب و درد قفسه سینه می‌شود. کدام یک برونکواسپاسم او را بدون القای تحریک قلبی برطرف می‌کند؟

الف) آلبوترول

ب) متاپرنول

ج) متوپرولول

د) تیوتروپیم

ه) وراپامیل

۴۱. مردی ۵۷ ساله بعلت ابتلا به افزایش فشارخون توسط

۲ پزشک متفاوت درمان شده است و بعلت بروز یک واکنش شدید به اورژانس آورده شده است. وی کاپتوپریل و اسپیرنونلاکتون مصرف می‌کند. در درمان فشار خون بالا، تجویز همزمان کاپتوپریل و اسپیرنونلاکتون توصیه نمی‌شود، زیرا احتمال را افزایش می‌دهد.

الف) استئوپروز و از دست رفتن استخوان

ب) سنگ کلیه حاوی کلسیم

ج) هیپرکالمی

د) اسیدوز متابولیک

ه) افت فشار خون وضعیتی

۴۲. محققین در یک کارخانه تولید دارو، پنج داروی جدید

ساخته‌اند که گیرنده‌های مختلف را مهار می‌کنند. تأثیر نسبی آنها بر گیرنده‌ها در جدول زیر نشان داده شده است. با توجه به این که این داروها چربی دوست هستند و از سد خونی - مغزی عبور می‌کنند، احتمال ایجاد عوارض CNS مطرح می‌باشد. براساس داده‌های فوق، احتمال تشدید علائم بیماری پارکینسون با کدام دارو بیشتر است؟

Blocking Action on CNS Receptors

Drug	Adrenergic (Beta)	Cholinergic (M)	Dopaminergic (D ₂)	GABAergic (A)
A	++	+++	+++	None
B	None	None	None	+++
C	None	+++	+	None
D	+	None	+++	+
E	None	+	+	+

تعداد علائم (+) شدت عملکرد انسدادی را نشان می‌دهد.

الف) A

ب) B

ج) C

د) D

ه) E

احتمالاً داروی اولیه تجویز شده برای این بیمار بوده است؟

- الف) باکلوفن
- ب) دیازپام
- ج) اتوسوکسیماید
- د) الانزاین
- ه) والپروئیک اسید

۴۷. مکانیسم اثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی کوکائینی چیست؟

- الف) فعال کردن گیرنده‌های غشایی متصل به پروتئین G
- ب) مهار بازجذب نوراپی‌نفرین در پایانه‌های عصبی سمپاتیک
- ج) مهار رقابتی گیرنده‌های نیکوتینی
- د) مهار آنزیم‌های دخیل در هیدرولیز استیل‌کولین
- ه) مهار وابسته به مصرف کانالهای سدیم دریچه‌دار ولتاژی

۴۸. یک زن در اثر مسمومیت با یک داروی غیرمجاز به اورژانس منتقل شده است. بیمار برآشفته است، قدرت تفکر ندارد و به پارانوئیا و توهمات شنوایی دچار شده است. در معاینه فیزیکی بیمار، تاکیکاردی، افزایش رفلکس‌ها و افزایش دمای بدن دیده می‌شود. مسمومیت با کدام دارو چنین علائمی را ایجاد می‌کند؟

- الف) گاما - هیدروکسی‌بوتیرات (GHB)
- ب) حشیش
- ج) هروئین
- د) ماری‌جوآنا
- ه) مت‌امفتامین

۴۹. در مورد دارویی که عضلات اسکلتی را شل می‌کند کدام یک از عبارات زیر صحیح است؟

- الف) باکلوفن رهاسازی کلسیم از فیبرهای عضله اسکلتی را مهار می‌کند.
- ب) دانترولن یک فعال‌کننده گیرنده‌های مخصوص GABA در طناب نخاعی می‌باشد.
- ج) هالوتان عملکرد شل‌کننده‌های عضله اسکلتی را

۴۳. کدامیک از جملات زیر صحیح است؟

- الف) آلپرازولام در درمان اختلال وسواسی - جبری مؤثر است.
- ب) کلونازپام یک داروی مؤثر ضد تشنج است.
- ج) دیازپام داروی انتخابی برای درمان اختلال خلقی دوقطبی است.
- د) راملتیون در درمان صرع پایدار بکار می‌رود.
- ه) علایم ترک الکل ممکن است با مصرف بوسپیرون تخفیف یابد.

۴۴. مردی به دلیل مصرف ضدیخ حاوی اتیلن‌گلیکول، به اورژانس منتقل شده است. پزشک برای پیشگیری از اسیدوز شدید و آسیب کلیوی، فومپیزول در مسمومیت با اتیلن‌گلیکول مؤثر است زیرا این دارو چه آنزیمی را مهار می‌کند؟

- الف) الکل دهیدروژناز
- ب) آلدئید دهیدروژناز
- ج) سیستم میکروزومی اکسیدکننده اتانول (MEOS)
- د) آنزیم‌هایی که به تیامین بعنوان کوفاکتور نیاز دارند.
- ه) گلوکاتایون ترانسفراز

۴۵. بیمار جوانی به اختلال صرع دچار است. حملات تشنج وی بصورت انقباضات مکرر در اطراف دست راست آغاز می‌شود که به بازو و سمت راست صورت نیز گسترش می‌یابد. این حملات تنها یک یا دو دقیقه طول می‌کشد و با از دست دادن هوشیاری همراه نیست. کدامیک از داروهای زیر در درمان این بیمار کمتر مفید است؟

- الف) کاربامازپین
- ب) اتوسوکسیماید

- ج) لاموتریژین
- ه) فنوباریتال
- د) فنی‌توئین

۴۶. یک زن جوان به تشنجات میوکلونیک دچار شده که به تجویز تک‌دارویی به خوبی پاسخ داده است. با توجه به این‌که بیمار می‌خواهد باردار شود، پزشک داروی دیگری با سمیت کمتر برای جنین تجویز می‌کند. کدام داروی زیر

کاهش می‌دهد.

(د) شلی ماهیچه‌ای ایجاد شده به وسیله سوکسینیل‌کولین با مهارکننده استیل‌کولین استراز باز نمی‌گردد.

(ه) توبوکورارین رهاسازی هیستامین را از طریق پایدارکردن ماستسل‌ها مهار می‌کند.

۵۰. اگرچه در اغلب موارد برای مراحل اولیه بیهوشی عمومی از فنتانیل (یا یکی از داروهای وابسته) استفاده می‌شود، در مراحل بعدی می‌توان از تزریق مورفین بهره گرفت. منطق تغییر فنتانیل به مورفین این است که:
(الف) مدت اثر مورفین طولانی‌تر است.
(ب) تأثیر ضددرد مورفین بیشتر است.

(ج) "سقف اثر" مورفین بالاتر و خطر نارسایی تنفسی با تجویز مورفین کمتر است.

(د) مورفین یک آگونیست غیرانتخابی گیرنده اوپیوئید است، در حالی که فنتانیل فقط بر گیرنده کاپا اثر می‌کند.
(ه) نالوکسان اثرات مورفین را به نحو کامل‌تری برمی‌گرداند.

۵۱. اعتیاد سنگین و طولانی‌مدت مادر طی بارداری به ... به عقب‌ماندگی ذهنی، میکروسفالی و رشد ناکافی ناحیه میانی صورت نوزاد می‌انجامد.

(الف) کوکائین

(ب) دیازپام

(ج) اتانول

(د) هروئین

(ه) متیلن‌دی‌اکسید مت‌آمفتامین (MDMA)

۵۲. یک بیمار تحت درمان با داروی ضدافسردگی فنلزین، بعد از مصرف یک وعده غذایی شامل ساردین، پنیر و شراب قرمز، به بحران فشارخون بالا دچار شده است. مکانیسم این عارضهٔ داروی ضدافسردگی فنلزین چه بوده است؟

(الف) آزادسازی تیرامین از این غذاها

(ب) مهار ذخیره کاته‌کول‌آمین در وزیکول‌ها

(ج) مهار متابولیسم کاتکول‌آمین‌ها

(د) فعال‌کننده تیروزین هیدروکسیلاز

(ه) تحریک آزادسازی نوراپی‌نفرین از پایانه‌های عصبی سمپاتیک

۵۳. کدام یک از جملات زیر در مورد مشخصات سوکسینیل‌کولین صحیح است؟

(الف) فعالیت در مهار مرحله I توسط نئوستیگمین بازگردانیده می‌شود.

(ب) آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی است.

(ج) آزادسازی هیستامین را مهار می‌کند.

(د) سبب هیپرکالمی می‌شود.

(ه) عمدتاً توسط استیل‌کولین استراز متابولیزه می‌شود.

۵۴. یک بیمار ۴۸ ساله برای بیهوشی حین جراحی، ابتدا یک دوز داخل وریدی پروپوفول را دریافت کرده و سپس ایزوفلوران به همراه وکرونیوم (برای شل‌کردن عضلات اسکلتی) به کار رفته است. در پایان جراحی، پیریدوستیگمین و گلیکوپیرولات تجویز شده است. دلیل استفاده از گلیکوپیرولات کدام است؟

(الف) اثر آنتاگونیستی روی شلی عضلات صاف، ایجاد شده به وسیله وکرونیوم، دارد.

(ب) از اثرات تهوع‌آور داروهای استنشاق شده جلوگیری می‌کند.

(ج) از اثرات بالقوه قلبی مهارکننده استیل‌کولین استراز جلوگیری می‌کند.

(د) از انقباضات عضلات پیشگیری می‌کند.

(ه) اثر ضد درد پس از عمل دارد.

۵۵. یک زن در پی مصرف هالوپریدول، به عوارض جانبی متعددی دچار شده است، از جمله سندرم آمنوره - گالاکتوره و اختلالات خارج هرمی. پزشک داروی آنتی‌سایکوتیک جدیدی را تجویز می‌کند که باعث افزایش وزن و قند خون به دلیل اثر دیابت‌زایی آن می‌شود. این دارو کدام است؟

(الف) بوپروپیون

(ب) کلرپرومازین

(ج) فلوکستین

(د) لیتیوم

ه) اولانزاپین

۵۶. نالوکسان کدام یک از موارد زیر را خنثی نمی‌کند؟

- الف) تأثیر مسکن مورفین در یک بیمار مبتلا به سرطان
- ب) فعال شدن گیرنده‌های مو
- ج) مسمومیت اوپیوئیدی در بیمار تحت درمان با متادون
- د) تنگی مردمک‌ها در اثر لوورفانول
- ه) سرکوب تنفس در اثر مسمومیت با نفازودون

۵۷. داروهای مختلفی در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته

پارکینسون اجازه می‌دهند که دوز لوودوپا - کابری‌دوپا را پایین آورد و در نتیجه، احتمال دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا کاهش می‌یابد. به علاوه، این داروها به بهبود علایم بالینی کمک می‌کنند. کدام یک از داروهای زیر به این منظور تجویز می‌شود، ولی اگر به تنهایی به کار رود، در مراحل اولیه بیماری پارکینسون نمی‌تواند علایم بالینی را بهبود بخشد یا فعالیت دوپامینرژیک CNS را افزایش دهد؟

الف) آمانتادین

ب) بروموکرپیتین

ج) انتاکاپون

د) پرامی‌پکسول

ه) سلزیلین

۵۸. راملتئون در درمان بی‌خوابی تجویز می‌شود. عملکرد آن

در CNS چگونه است؟

الف) فعال‌سازی گیرنده‌های بنزودیازپین

ب) فعال‌سازی گیرنده‌های ملاتونین

ج) مهار ناقل GABA

د) مهار متابولیسم GABA

ه) تحریک گیرنده‌های گلوتامات

۵۹-۶۰. یک مرد جوان بعد از مسافرت به خارج از کشور، به

عفونت ادراری - تناسلی دچار شده است. براساس رنگ‌آمیزی گرم، احتمال عفونت با نیسریاگونوره مطرح است. پزشک در رابطه با مقاومت دارویی گونوکوک نگران است. کم‌اثرترین دارو برای درمان سوزاک در این بیمار کدام است؟

الف) آموکسی‌سیلین

ب) آزیترومایسین

ج) سفیکسیم

د) سفتریاکسون

ه) سیپروفلوکساسین

۶۰. هم‌چنین پزشک در رابطه با احتمال یک اورتریت غیرگونوکوکی در این بیمار نگران است. چندین آنتی‌بیوتیک در فهرست زیر در درمان اورتریت غیرگونوکوکی مؤثرند؛ تک‌دوز کدام دارو می‌تواند چنین عفونتی (از جمله عفونت کلامیدیا تراکوماتیس) را از بین ببرد؟

الف) آزیترومایسین

ب) داکسی‌سیکلین

ج) اریترومایسین

د) لووفلوکساسین

ه) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

۶۱. مکانیسم اثر ضدباکتری آمینوگلیکوزیدها کدام است؟

الف) فعال کردن آنزیمهای اتولیز

ب) اتصال به بخش 30S ریبوزوم و مهار آغاز ساخت

پروتئین در باکتری

ج) مهار توپوایزومرازهای II و IV در باکتری

د) مهار ساخت پیش‌سازهای زنجیره‌های خطی

پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی باکتری

ه) اختلال در ساخت تتراهیدروفولات

۶۲. یک زن ۲۶ ساله مبتلا به برونشیت مزمن، در یک

منطقه سردسیر زندگی می‌کند. پزشک به او توصیه می‌کند که در فصل زمستان برای پیشگیری از عفونت، تتراسیکلین خوراکی مصرف کند. کدام جمله در رابطه با این دارو صحیح است؟

الف) مصرف دارو به همراه ماست، جذب گوارشی آن را تقویت می‌کند.

ب) حذف دارو از طریق متابولیسم کبدی وابسته به سیتوکروم P450 است.

ج) تشکیل آنزیمهای متابولیزه‌کننده دارو مکانیسم اولیه مقاومت به تتراسیکلین‌ها است.

د) بیمار باید مصرف تتراسیکلین را در صورت بارداری،

متوقف کند.

ه) تتراسایکلین ارزشی در پیشگیری از عفونت در بیمار مبتلا به برونشیت مزمن ندارد.

۶۳. یک خانم ۲۳ ساله آسمی زمانی که شما درباره بودزوناید (یک استروئید استنشاقی) به او می‌گویید هیجان زده می‌شود. تجویز موضعی و نیمه عمر کوتاه، خطر عوارض سیستمیک را در مقایسه با پردنیزون خوراکی به شدت کاهش می‌دهد. مصرف روزانه پردنیزون خوراکی در درازمدت، چه عارضه‌ای را ایجاد می‌کند؟

الف) کم‌خونی

ب) کاهش تراکم استخوان

ج) افزایش غلظت کلسیم سرم

د) هیپرپلازی سلولهای ناحیه فاسیکولاتا و رتیکولاریس در قشر آدرنال

ه) ایجاد الگوی موهای مردانه در زنان

۶۴. یک مرد ۶۷ ساله مبتلا به استئوپروز، هفته‌ای یک بار آلدروناات مصرف می‌کند. این دارو پتانسیل ایجاد کدام عارضه نامعمول را دارد؟

الف) کبودی پوست

ب) آزرده‌گی مری

ج) اختلال در دید آبی - سبز

د) پریاپیسم

ه) تاندینیت

۶۵. کدام یک از داروهای زیر برای پیشگیری اولیه در بیمار ایدزی با CD4 پایین بر علیه عفونت مایکوباکتریوم آویوم اینتراسلولار مؤثر است؟

الف) آموکسی‌سیلین

ب) سفتریاکسون

ج) کلاریترومایسین

د) داکسی‌سیکلین

ه) نافسیلین

۶۶. در یک مرد ۳۰ ساله HIV مثبت، تعداد لنفوسیت‌های CD4 T، ۴۵۰ سلول در هر میکرولیتر است (طبیعی

۱۵۰۰-۶۰۰ سلول در میکرولیتر) و بار RNA ویروسی وی ۱۱,۰۰۰ نسخه در میلی‌لیتر می‌باشد. درمان سه‌دارویی با زیدوودین، دیدانوزین و افاویرنز آغاز می‌شود. مکانیسم عمل افاویرنز کدام است؟

الف) اتصال به محل فعال ترانس‌کریپتاز معکوس HIV
ب) مهار اتصال ویرونی‌های HIV به گیرنده CD4 واقع بر سطح سلول T

ج) مهار آنزیم HIV که بقایای اسید سیالیک تشکیل‌دهنده ویرونی سطح HIV را تجزیه می‌کند.

د) مهار پروتئاز HIV

ه) مهارکننده آلوتریک ترانس‌کریپتاز معکوس HIV

۶۸-۶۷: یک زن ۷۳ ساله به دلیل ابتلا به بیماری ریوی مزمن، هر روز برای درمان به بیمارستان مراجعه می‌کند. او با تشخیص پنومونی بستری شده است و مشخص نیست که عفونت اکتسابی از جامعه یا بیمارستان است.

۶۷. اگر پنومونی اکتسابی از جامعه باشد، پوشش آنتی‌بیوتیکی برای پنوموکوک‌ها و پاتوژن‌های آتپیک لازم است. مناسب‌ترین دارو در چنین حالتی کدام است؟

الف) آمپی‌سیلین به علاوه جنتامایسین

ب) سفتریاکسون به علاوه اریترومایسین

ج) پنی‌سیلین G به علاوه جنتامایسین

د) تیکارسیلین - کلانولانات

ه) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

۶۸. اگر پنومونی اکتسابی از بیمارستان باشد، پوشش آنتی‌بیوتیکی برای باکتری‌های گرم منفی (به ویژه سودومونا آئروژینوزا) و استافیلوکوک طلایی در نظر گرفته می‌شود. بسیاری از این ارگانیسرها مقاوم به چند دارو هستند. در چنین حالتی، درمان تجربی با کدام دارو مناسب‌تر است؟

الف) آموکسی‌سیلین - کلانولانیک اسید

ب) سفازولین به علاوه مترونیدازول

ج) داکسی‌سیکلین

د) ایمپنم

ه) وانکومایسین به علاوه پیراسیلین / تازوباکتام

۶۹. مهمترین علت مقاومت به آسیکلوویر، جهش در یک ژن ویروس مربوط به پروتئینی است که مسؤول می باشد؟

الف) تبدیل RNA تک رشته ای ویروسی به DNA دورشته ای

ب) فسفریلاسیون آسیکلوویر

ج) ساخت گلوکاتایون

د) انتقال آسیکلوویر به سلول

ه) خارج کردن آسیکلوویر از سلول

۷۰. در یک مرد مبتلا به ایدز، تعداد CD_4 $50/\mu L$ (طبیعی $600-1500/\mu L$) است. داروهایی که برای این بیمار تجویز شده، عبارتند از آسیکلوویر، کلاریترومایسین، درونابینول، فلوکونازول، لامیوودین، ایندیناویر، تری متوپریم - سولفامتوکسازول، و زیدوودین. کدام دارو می تواند از عفونت کریپتوکوکی مننژ پیشگیری کند؟

الف) آسیکلوویر

ب) کلاریترومایسین

ج) فلوکونازول

د) لامیوودین

ه) تری متوپریم - سولفامتوکسازول

۷۱-۷۲: در یک بیمار مبتلا به لنفوم غیرهوچکین منتشر، رژیم دارویی ترکیبی شامل بلئومایسین، سیکلوفسفامید، وین کریستین، دوکسوروبیسین و پردنیزون تجویز شده است.

۷۱. احتمال ایجاد کدام عارضه جانبی در پی مصرف بلئومایسین وجود دارد؟

الف) سمیت قلبی

ب) سیستیت خونریزی دهنده

ج) هیپوگلیسمی

د) نوروپاتی محیطی

ه) فیبروز ریوی

۷۲. دکسرازوکسان عارضه جانبی کدام دارو را در این بیمار مهار می کند؟

الف) بلئومایسین

ب) سیکلوفسفامید

ج) دوکسوروبیسین

د) پردنیزون

ه) وین کریستین

۷۳. یک زن بعد از زایمان یک نوزاد سالم، به دلیل عدم انقباض کافی رحم، به خونریزی شدید دچار شده است. کدام دارو باید برای کاهش خونریزی تجویز شود؟

الف) پردنیزون

ب) دسموپرسین

ج) لوپرولید

د) اکسی توسین

ه) پرولاکتین

۷۴. افزودن پروژستین به استروژن برای درمان هورمونی جایگزین در زنان یائسه:

الف) از ترومبوآمبولی پیشگیری می کند.

ب) به مهار گرگرفتگی کمک می کند.

ج) خطر سرطان آندومتر را کاهش می دهد.

د) خونریزی منظم مهیلی را برقرار می کند.

ه) سرعت از دست دادن استخوان را کاهش می دهد.

۷۵. شما عضو کمیته داروسازی بیمارستان هستید و قرار است دارونامه را تجدیدنظر کنید. کدام یک از مطالب زیر در رابطه با دیفن هیدرامین، بیش از لوراتادین صادق است؟

الف) در درمان آسم به کار می رود.

ب) در درمان بیماری رفلاکس معده به مری به کار می رود.

ج) آریتمی های قلبی در موارد مسمومیت روی می دهد.

د) در پیشگیری از بیماری حرکت مؤثر است.

ه) غلظت سرمی وارفارین را افزایش می دهد.

۷۶. نارسایی مزمن قلب معمولاً با ترکیبی از چند دارو درمان می شود که علایم را بهبود می بخشد و فواید درازمدت برای بیمار دارند. سه گروه دارویی که در کارآزمایی های بالینی، فایده آنها در درمان بیماران مبتلا به نارسایی

احتقانی مزمن قلب اثبات شده کدامند؟

الف) مهارکننده‌های ACE، کارودیلول، اسپرونولاکتون
ب) آنتاگونیستهای انتخابی α_1 ، هیدروکلروتیازید، دیگوکسین

ج) دیگوکسین، آگونیستهای بتا، نیتروگلیسرین
د) دوبوتامین، پروپرانولول، فوروزماید
ه) وراپامیل، ایزوسورباید دی‌نترات، فوروزماید

۷۷. یک خانم ۳۴ ساله با افزایش تعریق، عصبی بودن، تاکی‌کاردی، لرزش دست، بی‌خوابی و نازک شدن پوست مراجعه و تشخیص هیپرتیروئیدی مسجل شده است. کدام یک از داروهای زیر با اختلال در پیوستن مولکول‌های یدوتیروزین به یکدیگر، ساخت هورمون تیروئیدی را مهار می‌کند؟

الف) دکزامتازون
ب) لووتیروکسین
ج) لیتیم
د) متی‌مازول
ه) پروپرانولول

۷۸. مصرف درازمدت میریدین برای تسکین درد توصیه نشده، زیرا تجمع یک متابولیت میریدین، را ایجاد می‌کند.

الف) یبوست
ب) اعتیاد
ج) نوتروپنی
د) نارسایی کلیه
ه) تشنج

۷۹. یک مرد ۶۰ ساله با سابقه انفارکتوس خفیف میوکارد، به افت سطح HDL و افزایش متوسط سطح تری‌گلیسرید سرم دچار شده است. کلسترول تام و LDL بالا نمی‌باشد. کدام دارو بیشترین تأثیر را در کاهش تری‌گلیسرید و افزایش HDL سرم دارد؟

الف) کلستیرامین
ب) ازتیمیب
ج) ژمفیروزیل

د) لوواستاتین
ه) پیوگلیتازون

۸۰. پروتامین اثر ضدانعقاد کدام دارو را به طور نسبی برطرف می‌کند؟

الف) آسپیکسیماب
ب) کلوییدوگرل
ج) دابیگاتران
د) هپارین شکسته نشده
ه) وارفارین

۸۱. در یک بیمار مبتلا به هیپرلیپیدمی ترکیبی خانوادگی که با افزایش VLDL و LDL همراه است، بیشترین دارویی که سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید را افزایش و سطح LDL را کاهش می‌دهد، کدام است؟

الف) کلستیرامین
ب) ازتیمیب
ج) ژمفیروزیل
د) نیاسین
ه) لوواستاتین

۸۲. زنی ۳۱ ساله قبل از یائسگی ۱۰ سال از یک داروی ترکیبی پیشگیری از بارداری خوراکی استفاده کرده است. خطر کدامیک از موارد زیر در این فرد کاهش یافته است؟

الف) ترومبوز ورید عمقی
ب) حملات سردرد میگرنی
ج) سکتة مغزی ایسکمیک
د) سرطان تخمدان
ه) آدنوم هیپوفیز

۸۳. افزایش قدرت انعقادی و نکروز عروق جلدی (در اثر کمبود پروتئین C) از عوارض زودرس کدام دارو است؟

الف) آسپیرین
ب) دابیگاتران
ج) کلوییدوگرل
د) هپارین
ه) وارفارین

۸۴. در یک زن ۴۵ ساله به علت درد شکمی و اسهال خونی، تشخیص بیماری کرون مطرح شده است. داروی خط اول درمان این بیماری که به صورت موضعی در دستگاه گوارش اثر می‌کند و خاصیت ضدالتهابی دارد، کدام است؟

- الف) هیدروکسید آلومینیوم
- ب) متوکلوپرامید
- ج) میزوپروستول
- د) مسالامین
- ه) رانیتیدین

۸۵. یک مرد ۲۴ ساله به دلیل ابتلا به صرع پارشیل، چندین سال داروهای ضدصرع مصرف کرده است. او در حال حاضر اسید والپروئیک مصرف می‌کند که بیماری را بطور کامل مهار نکرده و لذا پزشک یک داروی جدید را به رژیم درمانی افزوده است. متأسفانه بیمار به نکروز سمی اپیدرم دچار شده است. این داروی جدید کدام است؟

- الف) دیازپام
- ب) اتوسوکسماید
- ج) فلبامات
- د) لاموتریژین
- ه) فنوباریتال

۸۶. داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) در درمان کدام بیماری زیر کمترین تأثیر را دارند؟

- الف) پرخوری عصبی
- ب) کاهش تمایلات و عملکرد جنسی کاهش
- ج) اختلال وسواسی - جبری
- د) حمله‌های پانیک
- ه) اختلال خلق (ملالت) قبل از قاعدگی (PMDD)

۸۷. حسابداری ۲۹ ساله دچار حملات مکرر تاکیکاردی می‌شود که گاهی خودبخود به ریتم سینوسی باز می‌گردد اما اغلب به درمان دارویی نیاز دارد. دارویی که بطور شایع بصورت یک دوز یک‌جای داخل وریدی باعث تبدیل تاکیکاردی گره AV به ریتم سینوسی طبیعی می‌شود، کدام است؟

- الف) آدنوزین
- ب) آمیودارون
- ج) لیدوکائین
- د) کینیدین
- ه) سوتالول

۸۸. کدام یک از گزینه‌های زیر در رابطه با اندیکاسیون داروها صحیح است؟

- الف) آفتماین: دمانس آلزایمر
- ب) بوپروپیون: اضطراب حاد
- ج) فلوکستین: بی‌خوابی
- د) پرامی‌پکسول: بیماری پارکینسون
- ه) راملتئون: اختلال کمبود توجه

۸۹. آنتی‌دوت کدام ماده در مقابل آن صحیح درج شده است؟

- الف) استامینوفن: ویتامین K
- ب) مهارکننده‌های بتا: دوبوتامین
- ج) اتانول: متانول
- د) سیانید: هیدروکسوکوبال آمین
- ه) ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای: نتوستیگمین

۹۰. این داروی غیراختصاصی برای چرخه سلولی، به عنوان جزئی از رژیم شیمی‌درمانی در افراد مبتلا به لنفوم غیرهوچکین و سرطان پستان به کار می‌رود؛ تجویز مرکاپتواتان سولفونات (مسنای) خطر خون‌ادراری را کاهش می‌دهد.

- الف) سیکلوفسفامید
- ب) آزاتیوپرین
- ج) فلورواوراسیل
- د) متوترکسات
- ه) وین‌بلاستین

۹۱. فردی ۶۴ ساله و دریافت‌کننده پیوند کلیه تحت درمان سرکوب‌کننده ایمنی می‌باشد. پس از چند حمله نقرس، تصمیم گرفته می‌شود با آلپورینول (مهارکننده گزانتین اکسیداز) درمان گردد. برای جلوگیری از سرکوب بیش از

حد مغز استخوان ناشی از تداخل دارویی، دوز کدام داروی زیر را باید کاهش داد؟
 الف) آزاتیوپرین
 ب) سیکلوسپورین
 ج) هیدروکسی کلروکین
 د) متوترکسات
 ه) تاکرولیموس

هیپرناترمی (دیابت بی‌مزه) دچار شده است. درمان علایم و نشانه‌های بیمار کدام دارو است؟
 الف) بروموکریپتین
 ب) دسموپرسین
 ج) اکترئوتید
 د) پردنیزون
 ه) سوماتروپین

۹۲. یک مرد ۵۷ ساله با علایم و نشانه‌های نقرس به صورت درد شدید در مفصل اول پشت پای راست به مدت یک روز، و تورم، درد و قرمزی آن مراجعه کرده است. بررسی مایع سینوویال مفصل، کریستال‌های اسیداوریک را نشان داده است. غلظت اسید اوریک سرم بیمار 10 mg/dL (طبیعی $3-7.4 \text{ mg/dL}$) می‌باشد. این اولین حمله نقرس در بیمار است. وی هیچ بیماری دیگری ندارد و دارویی مصرف نمی‌کند. مناسب‌ترین دارو برای درمان فوری وی کدام است؟

۹۵. در تجویز پروپیل تیواوراسیل در مقایسه با محلول لوگل: الف) اثر ضدتیروئید سریع‌تر ظاهر می‌گردد.
 ب) آزادسازی پروتئولیتیک هورمون‌های تیروئید، بیشتر مهار می‌شود.
 ج) احتمال اگزوفتالمی در جریان هفته نخست درمان بیشتر است.
 د) خطر ناهنجاری‌های جنینی بیشتر است.
 ه) تجویز پیوسته به مدت چند ماه، اثر ضدتیروئید طولانی‌تری ایجاد می‌کند.

الف) فبوکسوستات
 ب) ایندومتاسین
 ج) متوترکسات
 د) مورفین
 ه) پروبنسید

۹۳. یک خانم باردار ۲۳ ساله برای ارزیابی کم خونی به پزشک زنان خود ارجاع شده است. تست‌های آزمایشگاهی آنمی ماکروسیتیک، ترانسفرین بالا و ویتامین ب ۱۲ طبیعی در خون را نشان می‌دهد. کمبود کدام یک باعث آنمی بیمار است و این کمبود چه اثری روی فرزند او دارد؟

۹۶. یک خانم ۵۴ ساله مبتلا به سرطان سینه با درگیری غدد لنفاوی است. به دنبال جراحی، وی تحت درمان با دارویی قرار گرفت که مانع تبدیل تستوسترون به استرادیول می‌گردد. این دارو کدام است؟
 الف) آناستروزول
 ب) اتینیل استرادیول
 ج) فیناستراید
 د) اسپیرونولاکتون
 ه) تاموکسیفن

الف) کوبالامین: اختلال قلبی
 ب) اریتروپویتین: نوتروپنی مادرزادی
 ج) اسید فولیک: نقص لوله عصبی
 د) فاکتور داخلی: آسیب کلیه
 ه) آهن: دفورمیتی اندام

۹۴. یک زن ۴۲ ساله در پی خارج کردن بخشی از غده هیپوفیز، به سندرمی متشکل از بیش‌ادرازی، تشنگی و

۹۷. اگر پزشک تنها از یک دارو برای درمان بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده کند، احتمال هیپوگلیسمی با کدام یک از داروهای زیر بیشتر است؟
 الف) آکاربوز
 ب) کاناگلیفلوزین
 ج) گلی‌پیزید
 د) متفورمین
 ه) میگلیتول
 و) روسیگلیتازون

۹۸. درمان ضدانعقاد فوری برای یک بیمار مبتلا به ترومبوز ورید عمقی لازم است. بیمار سابقه ایجاد ترومبوسیتوپنی در پی تجویز یک داروی ضدانعقاد دارد. مناسب‌ترین دارو برای درمان تزریقی این بیمار کدام است؟

(الف) آرگاتروبان

(ب) اپتیفیباتید

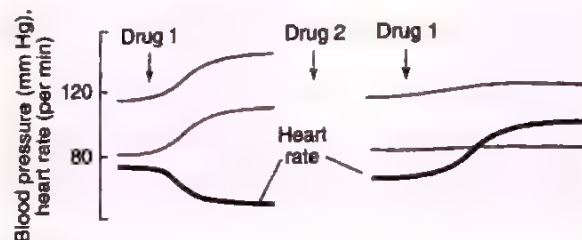
(ج) کلوییدوگرل

(د) هپارین شکسته نشده

(ه) وارفارین

(الف) آلبوترول
(ب) آنژیوتانسین II
(ج) آندوتلین
(د) ایپی نفرین
(ه) هگزامتونیوم
(و) ایزوپروتروپول
(ز) نوراپی نفرین
(ح) فنیل افرین
(ط) پرازوسین
(ی) پروپرانولول

۹۹-۱۰۰: داروی ۱ از راه وریدی و یکجا به یک بیمار تجویز و هم‌زمان فشارخون و ضربان قلب ثبت شده است (نیمه‌چپ نمودار). بعد از رفع اثر داروی ۱، یک دوز طولانی‌اثر داروی ۲ تجویز شده است. بعد از روشن شدن ثبات، داروی ۱ مجدداً تجویز شده است (نیمه راست نمودار).



۹۹. داروی ۱ کدام است؟

۱۰۰. داروی ۲ کدام است؟

(الف) آلبوترول
(ب) آنژیوتانسین II
(ج) آندوتلین
(د) ایپی نفرین
(ه) هگزامتونیوم
(و) ایزوپروتروپول
(ز) نوراپی نفرین
(ح) فنیل افرین
(ط) پرازوسین
(ی) پروپرانولول

پاسخنامه

۱. ه. (۷، ۳۱). اویپویدها و آگونیست‌های موسکارینی هیچ یک باعث کاهش ترشح بزاق، کاهش تعریق و افزایش فشارخون نمی‌شوند. اویپویدها حرکات روده را کاهش می‌دهند ولی آگونیست‌های موسکارینی آنها را افزایش می‌دهند. هر دو گروه دارویی موجب میوز می‌شوند.
۲. الف (۱۹). اکسید نیتریک (No) ذخیره نمی‌شود بلکه در پاسخ به نیاز در اثر استیل‌کولین یا هیستامین در بافت‌های مختلف تولید می‌گردد (از جمله در اندوتلیوم و مغز). No از مولکول نیتروپروکساید رها می‌گردد.
۳. ب (۱). منحنی نشان‌دهنده حذف از درجه اول است. (توجه کنید که قسمت عمودی مقیاس لگاریتمی است) آسپرین، اتانول و فنی‌توئین عمده‌تاً کینتیک درجه صفر دارند. دیازپام تنها داروی این فهرست است که کینتیک درجه اول دارد.
۴. ج (۲). گیرنده‌های تیروزین کینازی متصل به غشا بوسیله پپتیدهایی مانند انسولین و فاکتور رشد اپیدرمی تحریک و فعال می‌شوند. به جدول ۲-۱ مراجعه کنید.
۵. ج (۳). طبق الگوریتم زیر، غلظت پلاسمایی دارو طی انفوزیون مداوم بتدریج به وضعیت باثبات نزدیک می‌شود. در یک نیمه عمر ۵۰٪، در دو نیمه عمر ۷۵٪ و به همین ترتیب از آنجا که نمونه‌گیری در زمان ۲ نیمه عمر انجام شده است، وضعیت باثبات باید چهار سوم غلظت اندازه‌گیری شده (۷۵/۰ / ۲/۴) یا ۳/۲ mg/L باشد.
۶. ه. (۵). قبل از آنکه کارآزمایی بالینی انجام شود، سمیت داروی جدید از نظر تولیدمثل باید حداقل در دو گونه تعیین شده باشد.
۷. الف (۵۶). منوکسیدکربن محصول اشتعال هر دوست و زمانی که بخاری در اتاق بسته مورد استفاده قرار می‌گیرد تجمع می‌یابد به ویژه اگر بیشتر از طول شب استفاده گردد.
۸. ب (۶). پرسش در مورد رفلکس گیرنده‌های فشار رایج است؛ شکل ۴-۶ در این مورد بسیار مفید است. پاسخ‌های اصلی نسبت به افت فشارخون عبارتند از: تخلیه سمپاتیک (گزینۀ ب) و فعال شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون. پوست مرطوب با خروجی سمپاتیک به علت فعال شدن غدد عرق است.

۹. ج (۱۰، ۱۸). مانیتول گاهی برای کاهش سریع فشار داخل چشمی در گلوکوم زاویه باز حاد بکار می‌رود. از داروهای مطرح شده در این سؤال، تنها لاتانوپروست برای درمان گلوکوم مزمن بکار می‌رود.
۱۰. ج (۹). این منحنی، کاهش شدید فشارخون دیاستولی و ضربان قلب، همزمان با افزایش خفیف و گذرای فشارخون سیستولی را نشان می‌دهد. این اثرات مشخصه ایزوپروتنول هستند (و آگونیست‌های β_1 و β_2).
۱۱. د (۴، ۲۳، ۳۶). مصرف طولانی‌مدت الکل باعث القای سیستم سیتوکروم P450 کبدی و آنزیم‌های اکسیداز مختلط می‌شود. افزایش فعالیت CYP موجب تبدیل مقدار بیشتری استامینوفن به متابولیت حد واسط سمی می‌شود که باید توسط گلوتاتیون (GSH) غیرفعال شود. این افزایش فعالیت CYP در اثر مصرف الکل، خطر آنکه سطح متابولیت سمی استامینوفن به حد سمی برسد و از ظرفیت سم‌زدایی کبد فراتر رود، را افزایش می‌دهد.
۱۲. ج (۴). استیل‌اسیون، گلوکونیداسیون، متیلاسیون و سولفاسیون، همگی واکنش‌های کنژوگاسیون مرحله ۲ هستند.
۱۳. ج (۱۲). اگرچه نیتراتها می‌توانند عروق کرونری متوسط و بزرگ را متسع کنند اما بر آرتریول‌هایی که در اثر ایسکمی بافتی قبلاً تا حد امکان متسع شده‌اند، اثری ندارند. فایده اصلی این داروها اتساع وریدها است که منجر به کاهش اندازه قلب، کاهش فشار دیاستولی بر فیبرهای عضلانی و کاهش نیاز به اکسیژن در میوکارد می‌شود.
۱۴. ه. (۱۲). وراپامیل (و دیلتیازم) برای پیشگیری از آنژین ناشی از فعالیت و آنژین ناشی از اسپاسم عروق مفید هستند. داروهای مسدودکننده کلسیم، کار عضله قلبی و نیاز به اکسیژن را کاهش می‌دهند. آنها همچنین موجب یبوست و گاهی ادم محیطی می‌شوند که با نارسایی قلبی همراه نمی‌باشد.
۱۵. ب (۷). تاکیکاردی سینوسی حمله‌ای و علامتدار غالباً در بیماران جوان روی می‌دهد و گاهی با افزایش تخلیه واگ به ریتم سینوسی طبیعی تبدیل می‌شود. افزایش گذرای اثرات واگ بر قلب را می‌توان با استفاده از مهارکننده‌های کوتاه‌اثر

۲۲. ج (۱۰، ۱۱). هیدرالازین از طریق اثر اتساع عروق باعث کاهش فشار خون می‌شود. پروپرانولول اثرات غیرمستقیم بر تون عروق دارد اما (حداقل در ابتدا) با کاهش برون‌ده قلبی موجب کاهش فشارخون می‌شود. بنابراین هیدرالازین موجب تخلیه رفلکسی سمپاتیک و افزایش قدرت انقباض قلب، برون‌ده قلبی و سرعت ضربان قلب می‌شود. در حالی که پروپرانولول آدرنورسپتورهای بتا را بلوک و قدرت خروجی و تعداد ضربان را کم می‌کند.

۲۳. ه (۱۵، ۴۲). تiazیدها جذب کلسیم از ادرار به خون را افزایش می‌دهند در حالی که دیورتیک‌های قوس هنله، ترشح کلسیم از خون به ادرار را افزایش می‌دهند. هیچ یک از گزینه‌های دیگر اثری بر سطح سرمی کلسیم ندارند. اویپویدها در درمان حاد برای تسکین درد شدید سنگ کلیه تجویز می‌شوند.

۲۴. ج (۱۵). فوروزماید از طریق مهار انتقال‌دهنده $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ در قسمت صعودی قوس هنله اثر می‌کند.

۲۵. ج (۱۷). ماده P یک پپتید درون‌زاد است که ارتباط نزدیکی با انتقال محیطی حس درد دارد و کاپسایسین آنتاگونیست آن است.

۲۶. ه (۱۸). آنزیم‌های سیکلواکسیژناز مسؤول تبدیل آراشیدونات به پیش‌سازهای پروستاگلاندین است.

۲۷. الف (۲۰). آلبوتترول، متاپروترنول، و تربوتالین آگونیست‌های سریع اثر و انتخابی β_2 هستند و بعنوان خط اول درمان آسم حاد بکار می‌روند.

۲۸. ج (۲۰). سالمترول و فرموتول آگونیست‌های طولانی‌اثر با شروع اثر آهسته برای گیرنده β_2 (انتخابی) هستند که معمولاً بصورت استنشاقی همراه با کورتیکواستروئیدها در پیشگیری از آسم بکار می‌رود. اینداکاترول نیز دارویی مشابه است اما تنها برای استفاده در COPD تأیید شده است.

۲۹. ه (۲۶). تزریق داخل وریدی لیدوکائین موجب بروز علائم تیپیک مسمومیت با مواد بی‌حس‌کننده موضعی می‌شود از جمله تحریک CNS و احتمال تشنج. سرکوب عملکرد قلبی نیز ممکن است روی دهد اما معمولاً این اثر خفیف است.

۳۰. ب (۲۵، ۲۷). هیپرترمی بدخیم اختلالی نادر است که با رهاسازی مقدار زیادی کلسیم از عضلات اسکلتی ناشی از سوکسینیل‌کولین در هوشبری مشخص می‌شود. دانترولن

کولین‌استراز مانند ادروفونیوم مشاهده نمود (۵ تا ۱۵ دقیقه). پیریدوستیگمین (گزینه ه) اثری طولانی‌تر دارد (۴ تا ۶ ساعت).

۱۶. ب (۵۹). متوکلوپرامید، یک آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D_2 و دارویی پروکینتیک است که حرکات روده و تخلیه معده را در بیماران دچار گاستروپارزی دیابتی افزایش می‌دهد. فاموتیدین یک آنتاگونیست گیرنده هیستامینی H_2 است که برای درمان بیماری اسید - پپتیک بکار می‌رود. میزوپروستول یک آنالوگ پروستاگلاندین E_1 است که برای درمان بیماری اسید - پپتیک و سقط درمانی بکار می‌رود. امپرازول یک مهارکننده پمپ پروتون است که برای درمان بیماری اسید پپتیک بکار می‌رود. اندانسترون یک آنتاگونیست گیرنده سروتونین 5-HT_3 است که برای کنترل تهوع استفاده می‌شود.

۱۷. د (۱۰). تاکیکاردی رفلکسی یک عارضه اصلی داروهای مهارکننده غیرانتخابی α در درمان افزایش فشارخون است زیرا تاکیکاردی با استفاده از داروهای مهارکننده α_2 غیرانتخابی، تشدید می‌گردد. داروهای مهارکننده انتخابی α_1 به احتمال کمتر این رفلکس را ایجاد می‌کنند.

۱۸. د (۱۱). داروهای مهارکننده ACE، متسع‌کننده‌های شریانی و مسدودکننده‌های β بطور معمول موجب افت وضعیتی فشار خون نمی‌شوند، اما داروهای متسع‌کننده ورید این اثر را دارند. آنتاگونیست‌های محیطی α_1 اثرات سمپاتیک بر آرتریولها و وریدها را مهار می‌کنند و بنابراین می‌توانند باعث افت وضعیتی فشارخون شوند، بویژه در دوزهای آغازین.

۱۹. د (۱۵). این بیمار دچار هیپرکالمی و اسیدوز خفیف شده است. این تغییرات در اثر داروهای دیورتیک نگهدارنده پتاسیم مانند اسپیرونولاکتون یا ایلرنون ایجاد می‌شوند.

۲۰. ب (۱۱). از داروهای این فهرست، تنها کلونیدین (آگونیست α_2) در صورتیکه ناگهانی مصرفش قطع شود، باعث افزایش شدید و واجهشی فشارخون خواهد شد. تصور می‌شود این اثر به دلیل تنظیم کاهشی گیرنده‌های α_2 باشد.

۲۱. د (۱۴). پتانسیل عمل طولانی‌شده اما قسمت بالارو منحنی بطور قابل توجهی کند نشده است بنابراین اثر این دارو عمدتاً بر کانال‌های پتاسیمی (گروه ۳) است نه بر کانال‌های سدیمی و پتاسیمی (گروه ۱a).

برای مهار رها سازی کلسیم تجویز می‌شود.

۳۱. ج (۳۴). ترومبوزهای وریدی عمقی که در سمت وریدی گردش خون قرار دارند، کمتر به داروهای ضدپلاکت (آسپرین، کلوپیدوگرل) پاسخ می‌دهند. وارفارین تراژون بوده، مصرف آن در بارداری ممنوع است. لپیرودین یک مهارکننده ترومبین است که تنها می‌توان بصورت تزریقی آن را استفاده نمود. هپارین LMW، داروی انتخابی برای پیشگیری و درمان DVT است و مصرف آن در دوره بارداری بی‌خطر می‌باشد. ۳۲. ه (۴۸). آمفوتریسین B و کاسپوفونگین در بسیاری از عفونت‌های قارچی سیستمیک مؤثرند اما آنها در عملکردهای دیواره سلولی قارچها تداخل می‌کنند. وریکونازول (یک آزول ضد قارچی) مانند فلوکونازول و ایتراکونازول از طریق مهار سنتز ارگوسترول، نفوذپذیری غشاء سلولی را مختل می‌کند.

۳۳. ج (۴۹). آسیکلوویر یک آنالوگ گوانوزین است که توسط تیمیدین کیناز HSV و VZV فعال می‌شود و به شکل آسیکلوویر تری فسفات درمی‌آید که سوبسترای رقابتی برای DNA پلیمرز است و هنگامی که در DNA ویروسی قرار می‌گیرد، تولید رشته DNA را خاتمه می‌دهد.

۳۴. ب (۵۳). مبندازول داروی اصلی برای درمان عفونت‌های کرم گرد، کرم شلاقی و کرم سنجاقی است. مصرف این دارو در بارداری ممنوع است. متبندازول و تیابندازول (یک آزول سمی‌تر) مهارکننده‌های سنتز میکروتوبولها در نماتودها هستند.

۳۵. د (۵۲). این علائم وابسته به دوز، عوارض جانبی آلکالوئیدهای (مانند کینین و کینیدین) هستند که از پوست درخت سین‌کونا بدست می‌آیند و به این علائم، سین‌کونسم می‌گویند.

۳۶. ب (۴۱). کاناکلیفولوزین یک مهارکننده SGLT2 است. آکاربوز شکست پلی‌ساکارید را مهار می‌کند، گلیپیزاید یک محرک ترشح است. مت‌فورمین در کبد عمل می‌کند. روسیگالیتازون یک فعال‌کننده PPAR گاما است و سیتاگلیتین یک مهارکننده DPP-IV است.

۳۷. ج (۵۵). میکوفنولات موفتیل داروی سرکوب‌کننده ایمنی است که متابولیت فعال آن تولید اولیه GMP را مهار می‌کند. لنفوسیت‌ها بویژه نسبت به اثر آنتی‌متابولیت این دارو حساس هستند زیرا نمی‌توانند از مسیر بازبایی که در اکثر سلولها

وجود دارد، برای تولید GMP استفاده کنند.

۳۸. ه (۴۷). جهش در ژن KatG موجب کاهش تولید کاتالاز - پراکسیداز در مایکوباکتری می‌شود که آنزیم فعال‌کننده INH است و باعث می‌شود تعامل این دارو با کتواسیل پروتئین سنتاز "هدف" افزایش یابد. نتیجه این جهش، مقاومت به INH است. جهش در ژن inhA موجب بروز مقاومت خفیف همراه با مقاومت متقاطع نسبت به پیرازین‌آمید می‌شود.

۳۹. ب (۵۷، ۵۸). دفروکسامین یک عامل شلات‌کننده انتخابی با میل اتصالی بالا برای آهن است که بصورت داخل وریدی برای موارد مسمومیت با آهن تجویز می‌گردد. شارکول فعال به آهن متصل نمی‌شود. استیل سیستئین برای مسمومیت با استامینوفن استفاده می‌شود. پرالیدوکسیم برای مسمومیت با ارگانوفسفاتها کاربرد دارد. EDTA داخل وریدی برای درمان مسمومیت با سرب استفاده می‌شود. EDTA خوراکی پس از مصرف دوز بالای آهن خوراکی نمی‌تواند جذب آهن را بطور قابل توجهی کاهش دهد.

۴۰. د (۹). آلبوترول و متاپرتنول برونکودیلاتورهای انتخابی β_2 هستند که در آسم به کار می‌روند و ممکن است باعث تحریک قلبی ناخوشایند در بیماران COPD شوند. متوپرولول یک بتابلاکر است و برونکواسپاسم را تشدید می‌کند. وراپامیل کانالهای کلسیمی را بلوک می‌کند اما اثر مفید اندکی در برونکواسپاسم دارد. تیوتروپیم یک آنتاگونیست موسکارینی طولانی‌اثر است که از طریق استنشاقی تجویز می‌شود و اثر برونکودیلاتور مفید با اثر سیستمیک اندک دارد.

۴۱. ج (۱۱، ۱۵). اسپرونولاکتون از طریق مهار آلدوسترون، ترشح پتاسیم از کلیه را مهار می‌کند. کاپتوپریل سطح آنژیوتانسین II را کاهش می‌دهد و بطور ثانویه سطح آلدوسترون را کاهش می‌دهد. ترکیب این دو دارو می‌تواند سطح سرمی پتاسیم را بصورت خطرناکی افزایش دهد.

۴۲. د (۲۱، ۲۸). آنتاگونیسم گیرنده دوپامینی D_2 در CNS، علائم پارکینسونسم را ایجاد می‌کند (داروهای A و D). با این حال، در مورد داروی A، این اثر با توجه به مهار گیرنده‌های موسکارینی ممکن است کاهش یابد. داروهای مهارکننده M مانند بنزتروپین، لرزش بدن و سفتی عضلات در پارکینسونسم را بهبود می‌بخشند اما اثر اندکی بر کندی

حرکات دارند.

۴۳. ب (۲۲، ۲۹). کلونازپام (نوعی بنزودیازپین) در درمان تشنج آبنس و در درمان اختلال دوقطبی مؤثر است.

۴۴. الف (۲۳). فومپیزول آنتی دوت مسمومیت اتیلن گلیکول و متانول است و الکل دهیدروژناز را مهار می کند که اتیلن گلیکول و متانول را به متابولیت های سمی تبدیل می کند.

۴۵. ب (۲۴). تشنج پارشیل ساده می تواند ویژگی های "Jaksonian March" داشته باشد. داروهای زیادی برای درمان این تشنج استفاده می شوند، بجز اتوسوکسیماید که در درمان تشنج تونیک - کلونیک منتشر یا تشنج پارشیل مؤثر نیست.

۴۶. ه (۲۴). سندرم های تشنج میوکلونیک معمولاً با اسید والپروئیک درمان می شوند. مصرف اسید والپروئیک در دوره بارداری با بروز نقایص لوله عصبی (اسپینابیفیدا) همراه است. لاموتریزین بعنوان درمان کمکی تأیید شده است اما اغلب بعنوان درمان تک دارویی یا همراه با دارویی مانند توپیرامات و زونیساماید بکار می رود.

۴۷. ه (۲۶). داروهای بی حس کننده موضعی کانال های سدیم ولتاژی را در بافت های تحریک پذیر (از جمله اعصاب) مهار می کنند و انتقال پتانسیل عمل را کاهش می دهند. رشته های عصبی سریع بیشتر از رشته های عصبی آهسته نسبت به این داروها حساس هستند. کوکائین نیز این اثر را دارد ولی بازجذب نوراپی نفرین را نیز در پیوستگاه رشته های سمپاتیک و بافت های هدف مهار می کند و اثراتی بر قلب و CNS دارد. ۴۸. ه (۳۲). این علائم و نشانه ها مربوط به مصرف دوز بالای دکستروآمفتامین یا مت آمفتامین هستند. آنتی دوت خاصی برای این وضعیت وجود ندارد و درمان های حمایتی در جهت جلوگیری از آریتمی قلبی و تشنج و کنترل دمای بدن باید انجام شوند.

۴۹. د (۲۷). با کلوفن گیرنده های GABA را فعال می کند. دانترولن رهاسازی کلسیم از رشته های عضلات اسکلتی را مهار می کند. هالوتان شل شدن عضلات اسکلتی را تسهیل می نماید و توپوکورارین باعث رهاسازی هیستامین می شود. مهارکننده های استیل کولین استراز شل شدن عضلات اسکلتی ناشی از سوکسینیل کولین را باز نمی گردانند.

۵۰. الف (۳۱). مدت اثر فنتانیل از مورفین بسیار کمتر است.

هر دو دارو گیرنده های μ را فعال می کند و اثر ضد درد مشابهی دارند و اثراتشان با تجویز نالوکسان خنثی می شود. دوز بالای هر دو دارو موجب سرکوب عملکرد تنفسی می شود.

۵۱. ج (۲۳). عقب ماندگی ذهنی، میکروسفالی و ناهنجاری های قسمت میانی صورت همگی مشخصات سندرم جنین الکلی هستند که بعلت مصرف مقدار زیاد اتانول طی بارداری ایجاد می شود.

۵۲. ج (۹، ۳۰، ۶۱). فنلزین، یک داروی ضدافسردگی است که بندرت استفاده می شود و باعث مهار قوی MAO-B می شود. این دارو سبب افزایش مقدار کاتکول آمین های ذخیره شده در پایانه های عصبی سمپاتیک می شود. هنگامی که یک داروی مقلد سمپاتیک با اثر غیرمستقیم مانند تیرامین (موجود در برخی غذاها) از متابولیسم گذر اول (بعلت مهار MAO) عبور می کند و به پایانه های عصبی می رسد، می تواند باعث رهاسازی مقادیر زیادی نوراپی نفرین و بروز بحران افزایش فشارخون شود.

۵۳. د (۲۷). در مرحله I، مهارکننده های استیل کولین استراز موجب بازگشت اثرات سوکسینیل کولین نمی شوند. این دارو توسط استیل کولین استراز کاذب متابولیزه می شود. این دارو سبب رهاسازی هیستامین و هیپرکالمی می شود.

۵۴. ج (۷، ۸، ۲۷). پیریدوستیگمین (مهارکننده استیل کولین استراز) می تواند اثرات شل کننده های عضلانی (وکورونیوم) را باز گرداند اما برادیکاردی نیز ایجاد می کند. با استفاده از گلیکوپیرولات می توان از بروز اثرات بعدی جلوگیری نمود که مهارکننده گیرنده موسکارینی است.

۵۵. ه (۲۹). چندین داروی روانپزشکی آتپیک می توانند موجب افزایش وزن شدید و هیپرگلیسمی بعلت اثرات دیابت زا شوند (بویژه کلوزاپین و لاناپین). داروهای آتپیک، کمتر باعث عوارض عصبی می شوند.

۵۶. ه (۳۰، ۳۱). نالوکسان یک آنتاگونیست گیرنده μ است و اثرات اوپیوئیدها بر این گیرنده ها را خنثی می کند (اثرات مسکن، میوز و علائم مصرف دوز بالای اوپیوئیدها مانند سرکوب عملکرد تنفسی). با این حال، سرکوب تنفسی ناشی از نفازودون از طریق گیرنده μ نمی باشد.

۵۷. ج (۲۸). انتاکاپون یک مهارکننده COMT است که اثرات لوودوپا را تسهیل می کند (از طریق جلوگیری از

متابولیسم آن در خون و بافت‌های محیطی). این دارو از سد خونی - مغزی نمی‌گذرد و اگر به تنهایی مصرف شود، علائم بیماری پارکینسون را تخفیف نمی‌دهد.

۵۸. ب (۲۲). تصور می‌شود اثرات آرامبخش راملتئون ناشی از فعال‌سازی گیرنده‌های ملاتونین در هسته‌های سوپراکیاسماتیک در CNS باشد.

۵۹. الف (۴۳، ۴۶). داروهای انتخابی برای درمان گنوره امروزه سفیکسیم و سفتریاکسون هستند. آزیترومایسین و اسپکتینومایسین داروهای جایگزین هستند. مقاومت نسبت به آموکسی‌سیلین شایع است.

۶۰. الف (۴۴). تنها دارویی که احتمالاً در درمان اورتریت غیرگنوکوکی مؤثر است، تک‌دوز آزیترومایسین می‌باشد که نیمه عمر چندین روز دارد. سایر داروهای مورد استفاده در اورتریت غیرگنوکوکی عبارتند از: کلیندامایسین، افلوکساسین، و تتراسیکلین.

۶۱. ب (۴۵). آمینوگلیکوزیدها آنتی‌بیوتیک‌های باکتری‌کش و مهارکننده سنتز پروتئین هستند. به خاطر داشته باشید اثرات آنها بسیار بیشتر از نیمه عمر کوتاه‌شان ادامه می‌یابد و اثر پس از آنتی‌بیوتیک دارند.

۶۲. د (۴۴). مصرف تتراسیکلین طی بارداری توصیه نمی‌شود زیرا تماس با این آنتی‌بیوتیک‌ها در دوره جنینی موجب ناهنجاری در رشد استخوانی و دندانی می‌شود. بعلاوه، احتمال بروز عوارض گوارشی و اختلال عملکرد کبدی با مصرف این داروها در دوره بارداری بیشتر است.

۶۳. ب (۳۹). مصرف درازمدت پردنیزون با چندین عارضه جانبی از جمله اختلال رشد، دیابت، تحلیل رفتن عضلات و پوکی استخوان همراه است. در مورد سایر گزینه‌ها باید گفت: زیاد بودن مصرف استروئیدها منجر به طاسی می‌شود. کورتیکواستروئیدها را می‌توان برای درمان برخی انواع کم‌خونی همولیتیک بکار برد. گزینه "د" نادرست است. زیرا هیپرپلازی مادرزادی آدرنال را توصیف می‌کند که در این وضعیت، غدد آدرنال نمی‌توانند هورمونهای کورتیزول و آلدوسترون را تولید کنند. برای درمان این بیماران باید این هورمون‌ها را جایگزین نمود تا به سطوح فیزیولوژیک برسند.

۶۴. ب (۴۲). بیس‌فسفونات‌ها می‌توانند موجب تحریک مری شوند بنابراین باید با مقدار زیادی مایعات خورده شوند و پس از مصرف قرص، مدتی در وضعیت قائم باقی ماند. آبی

رنگ شدن پوست عارضه آمیودارون است. درمان ضد سل می‌تواند بر دید رنگی اثر بگذارد. پریاپیسم می‌تواند در اثر مصرف سلیدنافیل همراه با نیترات‌ها روی دهد و تاندنیت عارضه جانبی فلوروکینولون‌ها می‌باشد.

۶۵. ج (۴۴، ۴۷). آزیترومایسین یا کلاریترومایسین با یا بدون ریفامپوتین برای پیشگیری اولیه از عفونت کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم در بیماران مبتلا به ایدز استفاده می‌شوند.

۶۶. ه (۴۹). افایرنز در رژیم درمانی ضد رتروویروس (HAART) برای درمان عفونت HIV بکار می‌رود. این دارو مهارکننده آلوستریک ترانس‌کریپتاز معکوس HIV است و به جایگاه فعال آنزیم متصل نمی‌شود.

۶۷. ب (۴۳، ۴۴، ۴۶). در پنومونی اکتسابی از جامعه، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف مانند سفتریاکسون می‌توانند ارگانیزم‌های معمول را درمان کنند اما ارگانیزم‌های آنتیبیک توسط اریترومایسین درمان خواهند شد.

۶۸. ه (۴۳، ۴۴، ۴۶). درمان تک‌دارویی آنتی‌بیوتیکی برای درمان عفونت پنومونی بیمارستانی ناکافی است زیرا برخی از این عفونت‌ها ناشی از سویه‌های استافیلوکوک مقاوم به چند دارو یا باسیل‌های گرم منفی مانند سودومونا آئروژینوزا هستند. ونکومایسین باید برای پوشش باکتریهای گرم مثبت و پنی‌سیلین به همراه یک مهارکننده پنی‌سیلیناز برای درمان اکثر عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم - منفی تجویز شوند.

۶۹. ب (۴۹). بسیاری از سویه‌های مقاوم HSV بطور شایع فاقد تیمیدین کیناز هستند. این آنزیم در فعالسازی آسیکلویر دخالت دارد.

۷۰. ج (۴۸). فلوکونازول تنها داروی ضدقارچی در این فهرست است. این دارو، درمان انتخابی برای درمان و پیشگیری ثانویه در برابر مننژیت کریپتوکوکی می‌باشد.

۷۱. ه (۵۴). بلثومایسین یکی از چهار دارویی است که بصورت مستقل از دوز مصرفی باعث سرکوب مغز استخوان می‌شود. سه داروی دیگر سیس‌پلاتین (سمیت کلیوی)، دوکسوروبیسین (سمیت قلبی) و وین‌کریستین (نوروپاتی محیطی) هستند.

۷۲. ج (۵۴). سمیت دوکسوروبیسین (یکی از ۴ دارو با سمیت محدودکننده دوز) را می‌توان با مصرف دکس‌رازوکسان

هستند. کلستیرامین، ازتیمیب، ولوواستاتین عمدتاً کلسترول LDL را کاهش می‌دهند در حالی که روزیگلیتازون یک داروی ضد دیابت است که حساسیت به انسولین را از طریق فعال سازی γ -PPAR افزایش می‌دهد.

۵۰۸۰ (۳۴). هپارین دارای بار منفی است و بطور مؤثر اثرات آن بوسیله پروتامین خنثی می‌شود که بار مثبت دارد. برای گزینه‌های "الف" تا "ج" آنتی دوت وجود ندارد. اگر دوز وارفارین بیشتر از نیاز باشد، مکمل‌های ویتامین K_1 یا فیتونادیون تزریقی (ویتامین K_1) را می‌توان تجویز نمود. برای خنثی نمودن اورژانس اثرات ضد انعقاد هر دارویی می‌توان از FFP استفاده نمود.

۸۱ الف (۳۵). رزین‌ها سطح تری‌گلیسریدها را افزایش می‌دهند، بویژه در بیماران مستعد. ازتیمیب اثری بر TG ندارد اما فیبرات‌ها و نیاسین سطح TG را کاهش می‌دهند و لوواستاتین اکثراً سطح کلسترول LDL را کاهش می‌دهد.

۵۰۸۲ (۴۰). داروهای پیشگیری از بارداری هورمونی ترکیبی، کاربردهای بالینی در درمان آکنه، هیرسوتیسم و دیس منوره دارند. همچنین مصرف درازمدت آنها موجب کاهش خطر سرطان آندومتر و تخمدان می‌شود.

۵۰۸۳ (۳۴). وارفارین در گاما کربوکسیلاسیون فاکتورهای انعقادی II ، VII ، IX ، X و فاکتورهای ضد انعقاد C و S تداخل ایجاد می‌کند. دابیگاتران، یک مهارکننده ترومبین خوراکی، خطر خونریزی و نه ترومبوز را افزایش می‌دهد. آسپرین می‌تواند موجب زخم‌های گوارشی و خونریزی گوارشی شود. هپارین تنها داروی این فهرست است که می‌تواند ترومبوز نیز ایجاد کند اما اثر هپارین از طریق پروتئین C نیست بلکه از طریق بروز واکنش ایمنی نسبت به کمپلکس‌های هپارین - پلاکت می‌باشد.

۵۰۸۴ (۵۹). مسالامین در شکل ۵-آمینوسالسیلیک اسید (5-ASA) بعنوان خط اول درمان بیماری التهابی روده استفاده می‌شود. هیدروکسید آلومینیوم یک آنتی‌اسید است که برای سوزش سردل استفاده می‌شود. متوکلوپرامید یک داروی پروکینتیک است. میزوپروستول و رانیتیدین برای درمان بیماری اسید - پپتیک استفاده می‌شوند.

۵۰۸۵ (۲۴). برخی داروهای ضد تشنج با عوارض جدی همراه هستند مانند سمیت کبدی ناشی از والپروئیک اسید و فلبامات. در مورد لاموتریزین که بطور شایع برای درمان

تخفیف بخشید.

۵۰۷۳ (۳۷). اکسی‌توسین (هورمون هیپوفیز خلفی)، عضلات صاف رحم را منقبض می‌کند و باعث پیشبرد زایمان و در این مورد، درمان آتونی رحم پس از زایمان می‌شود.

۵۰۷۴ ج (۴۰). پروژستین بر آندومتر اثر می‌کند در حالی که آگونیست‌های استروژن می‌توانند باعث تکثیر سلولی و سرطان آندومتر شوند. پروژستین این خطر را کاهش می‌دهد. عوارض پروژستین عبارتند از: افزایش فشار خون و کاهش HDL. مصرف درازمدت پروژستین می‌تواند موجب کاهش تراکم استخوان شود.

۵۰۷۵ (۱۶). دیفن‌هیدرامین یک داروی نسل اول مهارکننده H_1 است که اثرات قوی آرامبخش و ضد بیماری مسافرت دارد. لوراتادین یک داروی آنتی‌هیستامین نسل دوم است که هیچ یک از این اثرات را ندارد. این دو دارو در درمان آسم یا GERD مؤثر نیستند و آنزیم‌های دخیل در متابولیسم داروها را مهار نمی‌کنند.

۵۰۷۶ الف (۱۳). با اینکه راهبردهای درمانی در نارسایی احتقانی قلب شامل استفاده از چندین دارو یا گروه دارویی است اما فقط فایده سه گروه دارویی از نظر میزان بقای بیماران ثابت شده است: مهارکننده‌های ACE، برخی داروهای مهارکننده گیرنده بتا مانند کارودیلول و آتاگونیست‌های آلدوسترون مانند اسپرونولاکتون و اپلرون. ۵۰۷۷ (۳۸). متی‌مازول [و پروپیول تیواوراسیل (PTU)] یک تیوآمید حاوی گوگرد است که از طریق مهار واکنش‌های کاتالیز شده توسط پراکسیداز، مهار یددار شدن تیروگلوبولین، و مهار جفت شدن DIT و MIT، سنتز هورمون‌های تیروئید را مهار می‌کند (شکل ۳۸-۱). دگزامتازون یک کورتیکواستروئید خوراکی است. لیتیوم یک تثبیت‌کننده خلق است. پروپرانولول یک مسدودکننده گیرنده بتا است که می‌تواند تبدیل محیطی T_4 به T_3 را مهار کند.

۵۰۷۸ (۳۱). مپریدین یک آگونیست قوی اوپیویدی با اثرات ضد درد معادل مورفین است. این دارو اثرات مهار موسکارینی دارد و باعث میوز یا انقباض عضلات صاف صفراوی نمی‌شود. متابولیت این دارو (نورمپریدین) در مصرف درازمدت در بدن تجمع می‌یابد و می‌تواند باعث بروز تشنج شود.

۵۰۷۹ ج (۳۵). فیبرات‌ها داروهای اصلی کاهنده تری‌گلیسرید

التهابی مؤثرتر است.

۹۳. ج (۳۳). کمبود اسید فولیک و ویتامین ب ۱۲ شایعترین علل آنمی مگالوبلاستیک هستند. اگر یک بیمار با این نوع آنمی سطح ویتامین ب ۱۲ سرم نرمال داشته باشد کمبود فولات محتمل‌ترین علت آنمی است. کمبود اسید فولیک در ابتدای بارداری با افزایش خطر نقص لوله عصبی در نوزاد همراه است. در ایالات متحده، غلات و حبوبات با اسید فولیک غنی می‌شوند تا بروز کمبود اسید فولیک کاهش یابد.

۹۴. ب (۳۷). بروز دیابت بیمزه مرکزی در این بیمار به دلیل ترشح ناکافی وازوپرسین از هیپوفیز خلفی است. دسموپرسین آگونیست انتخابی گیرنده V_2 وازوپرسین است که می‌تواند بصورت خوراکی، داخل بینی و تزریقی برای درمان دیابت بیمزه مرکزی تجویز گردد.

۹۵. ه (۳۸). نمک‌های یدید، یدیناسیون تیروزین و رهاسازی هورمونهای تیروئید را مهار می‌کنند. این نمک‌ها همچنین میزان عروق و اندازه غدد تیروئید هیپرپلاستیک را کاهش می‌دهند. با توجه به اینکه سنتز و رهاسازی هورمون‌ها مهار می‌شود، شروع اثر این داروها سریع است. اثر این داروها موقتی است زیرا غده تیروئید پس از چند هفته، از اثر مهارتی پدیدها می‌گریزد. گزینه "د" نادرست است؛ پروپیل تیواوراسیل درمان انتخابی برای بارداری است زیرا احتمال عبور آن از جفت و ورود آن به شیر، اندک است.

۹۶. الف (۴۰، ۵۴). آناسترازول از تبدیل تستوسترون به استرادیول جلوگیری می‌کند. اتینیل استرادیول، شکل خوراکی استرادیول است. فیناستراید نوعی مهارکننده $5 - \alpha$ - ردوکتاز است. اسپرونولاکتون یک آنتاگونیست گیرنده آندروژن (نوعی دیورتیک نگهدارنده پتاسیم) و تاموکسیفن نوعی تعدیل‌کننده گیرنده استروژن می‌باشد.

۹۷. ب (۴۱). گلیپیزید تنها دارویی در این فهرست است که می‌تواند ترشح انسولین را تحریک کند و بنابراین می‌تواند باعث بروز هیپوگلیسمی شود. کانالگلیفلوزین یک مهارکننده SGLT2 است که بازجذب کلیوی گلوکز را مهار می‌کند. آکاربوز و میگلیتول از شکست پلی‌ساکارید جلوگیری می‌کنند. مت‌فورمین در کبد عمل می‌کند. روسیگلیتازون یک فعال‌کننده γ -PPAR است.

۹۸. الف (۳۴). ترومبوزهای وریدی عمقی اکثراً دارای فیبرین زیاد و پلاکت کم هستند که باعث می‌شود آنها نسبت به

تشنج میوکلونیک بکار می‌رود، نکرولیز توکسیک اپیدرم (سندرم استیونس - جانسون) روی می‌دهد.

۸۶. ب (۳۰). داروهای ضدافسردگی SSRI در انواع اختلالات روانپزشکی از پرخوری عصبی تا اختلال وسواسی - جبری اثر دارند. یکی از عوارض جانبی این داروها کاهش میل و عملکرد جنسی است.

۸۷. الف (۱۴). مزیت آدنوزین، تبدیل فوری ریتم گره AV به ریتم سینوسی طبیعی است. آدنوزین مدت اثر بسیار کوتاهی دارد (چند ثانیه) اما بسیار اثربخش است.

۸۸. د (۲۸). پرامی‌پکسول یک آگونیست گیرنده دوپامینی غیرارگو با میل اتصال‌ی بالا برای گیرنده D_3 است. این دارو بصورت تک‌دارویی در درمان موارد خفیف پارکینسونیسم و در مراحل پیشرفته بیماری، همراه با لوودوپا بکار می‌رود. بروز اختلالات ذهنی مانند اغتشاش شعور، هذیان و رفتارهای تکانه‌ای با مصرف پرامی‌پکسول نسبت به لوودوپا شایعتر است.

۸۹. د (۳۳، ۵۸). در مسمومیت با سیانید، هیدروکسوکوبالامین (آنالوگ ویتامین B_{12}) با سیانید واکنش می‌کند تا سیانوکوبالامین (یک فرم دیگر ب ۱۲ که در کبد ذخیره می‌شود) حاصل آید.

۹۰. الف (۵۴). سیکلوفسفامید به آکرولئین تبدیل می‌شود که به کلیه آسیب می‌رساند. مسنا به آکرولئین متصل می‌شود و سمیت آنرا خنثی می‌کند. توجه داشته باشید که سمیت وابسته به دوز سیکلوفسفامید، سرکوب مغز استخوان می‌باشد.

۹۱. الف (۵۴، ۵۵). آلپورینول در متابولیسم آزاتیوپرین اختلال ایجاد می‌کند و موجب افزایش سطح پلاسمایی ۶-مرکاپتوپورین می‌شود بحدی که می‌تواند دیسکرازی‌های کشنده خونی بروز کند. در صورت مصرف همزمان این دارو با آزاتیوپرین باید دوز آزاتیوپرین تا ۷۵٪ کاهش یابد.

۹۲. ب (۳۶). درمان نقرس دو حالت دارد: (۱) درمان حملات حاد که هدف از درمان، کاهش درد و التهاب مفصل است و (۲) جلوگیری از بروز حملات با کاهش مقدار کل اسید اوریک از طریق مهار تولید اسید اوریک (آلپورینول) یا تسهیل دفع آن (پروبنسید). ایندومتاسین نوعی NSAID است که درد و التهاب را کاهش می‌دهد. مورفین درد را کاهش می‌دهد اما التهاب را کاهش نمی‌دهد. متوترکسات در اختلالات ایمنی -

منقبض‌کننده عروق همراه با برادیکاردی می‌شود که برادیکاردی احتمالاً یک پاسخ رفلکسی جبرانی می‌باشد. بنابراین فنیل‌افرین و نوراپی‌نفرین می‌توانند پاسخ این پرسش باشند. با این حال، اثر داروی ۲ باعث ظهور تآکیکاردی ناشی از داروی ۱ شده است بنابراین این داروی آگونیست باید نوراپی‌نفرین باشد؛ فنیل‌افرین اثرات آگونیست گیرنده بتا ندارد.

۱۰۰. ط (۱۰). به پاسخ سؤال قبل و پاسخ سؤالات ۹۵ و ۹۶ در آزمون I مراجعه نمایید. داروی ۲، یک داروی مهارکننده گیرنده آلفا بدون اثرات مهاری بر گیرنده بتا می‌باشد.

داروهای ضد پلاکتی (اپتی‌فیباتید، کلوپیدوگرل) کمتر پاسخ بدهند. در سمت وریدی از گردش خون قرار دارند و نسبت به داروهای ضد پلاکت (اپتی‌فیباتید، کلوپیدوگرل) کمتر پاسخ می‌دهند. بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین با مصرف هپارین تجزیه نشده، بیشتر است. چند روز طول می‌کشد تا وارفارین به اثر درمانی برسد. آرگاتروبان (مهارکننده مستقیم ترومبین) داروی انتخابی برای ضدانعقاد سریع در بیماران با HIT است (ترومبوسیتوپنی القا شده با هپارین).

۹۹. ز (۹، ۱۰). به پاسخ سؤالات ۹۵ و ۹۶ در آزمون I مراجعه کنید (ضمیمه II). داروی ۱ موجب بروز یک پاسخ قوی

- آرتريت روماتوئيد جوانان، ۴۳۱
 آرتريت مرتبط با سندرم شوگرن، ۴۳۱
 آرژينين، ۲۴۲
 آرسنيك، ۶۷۰
 آرگاتروبان، ۴۰۱
 آريتمى، ۱۷۶
 پاتوفيزيولوژى، ۱۷۶
 آزترئونام، ۵۱۵
 آزولها، ۵۶۵
 آزولهاى ضدقارچ
 طبقه‌بندى و فارماكوگيتيک، ۵۶۳
 عوارض، ۵۶۴
 کاربردهاى بالينى، ۵۶۳
 مكانيسم اثر، ۵۶۳
 آزيترومايسين، ۵۲۷، ۵۲۸
 اسپاراژيناز، ۶۳۶
 اسپيرين، ۱۹، ۲۳۳، ۴۰۴، ۴۲۵، ۴۳۵
 اثرات، ۴۲۷
 سميت، ۴۲۸
 طبقه‌بندى و داروهاى نمونه، ۴۲۵
 فارماكوگيتيک و کاربردهاى بالينى، ۴۲۷
 مكانيسم اثر، ۴۲۶
 آسم، ۱۲۵، ۲۴۴
 پاتوفيزيولوژى، ۲۴۴
 آسيكلوگوانوزين، ۵۷۱
 آسيكلووير، ۵۷۱
 فارماكوگيتيک، ۵۷۲
 کاربردهاى بالينى و عوارض، ۵۷۲
- آباكاوير، ۵۷۵
 ابسيكسيماب، ۴۰۴
 اپراكلونيدين، ۱۱۵
 اپريتانت، ۲۲۵، ۶۹۲
 اپومورفين، ۳۳۰، ۳۳۵
 اپيكسابان، ۴۰۲
 آتازاناوير، ۵۷۸
 اترواسكلروز، ۴۱۴
 اتروپين، ۹۳، ۹۹، ۱۰۱، ۱۰۲، ۱۷۲، ۳۲۳، ۷۴۱
 آتش قديس آنتونى، ۲۱۴
 آتلولول، ۱۲۵
 اتورواستاتين، ۴۱۵
 اتوسيبان، ۴۴۵
 اتوواكون، ۶۰۸، ۶۱۱
 کاربردهاى بالينى و سميت، ۶۱۱
 مكانيسم اثر و فارماكوگيتيک، ۶۱۱
 آداليموماب، ۴۳۱
 آدرنوسپتور، ۷۷
 آدفووير دييوكسيل
 عوارض، ۵۸۱
 فارماكوگيتيک و کاربردهاى بالينى، ۵۸۱
 مكانيسم اثر، ۵۸۱
 آدنوزين، ۱۸۵
 آدنيليل سيكلاز، ۲۶۳، ۴۵۷
 ۲-آراشيدونيل گليسرو، ۲۶۳
 آرتريت روماتوئيد، ۶۰۶، ۶۴۵، ۶۴۷، ۷۴۴، ۷۵۲

- آلتیلاز، ۴۰۳
- آلدئید دهیدروژناز، ۲۷۹
- آلدسلوکین، ۶۵۲
- آلدوسترون، ۴۶۶، ۴۶۳، ۱۶۹
- آلدوسترونیسیم، ۱۹۹
- آلرژى، ۵۱۴
- آلرژى دارویى، ۶۵۳
- آلفتانیل، ۳۰۳
- آلكالوئیدهای ارگوت، ۲۱۴
- طبقه‌بندى و اثرات، ۲۱۴
- عوارض، ۲۱۵
- کاربردهای بالینی، ۲۱۵
- آلندرونا، ۷۷۲، ۵۰۲
- آلوپورینول، ۴۳۵، ۶۱
- آلوژنیسته متقاطع کامل، ۵۱۳
- آلوسترون، ۶۹۲، ۲۱۸، ۲۱۳
- آلیسکیرن، ۲۲۲، ۱۴۰
- آمانتادین، ۳۳۱
- آمانتادین و ریمانتادین
- کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۸۰
- مکانیسم اثر، ۵۸۰
- آمانیتا فالوئیدس، ۹۰
- آمانیتا موسکاریا، ۹۰
- آمبنونیوم، ۹۲
- آمپی‌سیلین، ۵۱۳
- آمفتامین، ۴۴۷، ۳۷۷، ۲۶۰، ۱۲۴، ۱۱۵، ۱۱۱، ۱۱۰
- آمفوتریسین B، ۵۶۱
- طبقه‌بندى و فارماکوکینتیک، ۵۶۱
- عوارض، ۵۶۲
- کاربردهای بالینی، ۵۶۲
- مکانیسم اثر، ۵۶۱
- آمودیاکین، ۶۰۸
- آموکسی‌سیلین، ۵۱۳
- آمی‌تریپتیلین، ۳۵۰، ۲۶۲
- آمیکاسین، ۵۵۴، ۵۳۶
- آمیل‌نیتريت، ۱۵۱
- آمیلوراید، ۱۹۸
- مکانیسم اثر، ۵۷۱
- آکاتیزی، ۳۴۶
- آکاربوز، ۴۹۰
- آکامپروسات، ۲۸۱
- آکروئین، ۶۲۹
- آگونیس، ۱۲، ۳۴
- آگونیس کامل، ۳۵
- آگونیس نسبى، ۲۵
- آگونیس نسبى 5-HT4، ۲۱۲
- آگونیس‌های انتخابی، ۱۶۹
- آگونیس‌های ایکوزانوئید، ۲۲۹
- اثرات، ۲۳۰
- ساخت، ۲۲۹
- طبقه‌بندى، ۲۲۹
- کاربردهای بالینی، ۲۳۲
- مکانیسم اثر، ۲۳۰
- آگونیس‌های بتا، ۱۱۳
- آگونیس‌های 5-HT1D، ۲۱۲
- آگونیس‌های گیرنده D2 دوپامین، ۴۴۴
- آگونیس‌های گیرنده بتا، ۲۴۵
- فارماکوکینتیک، ۲۴۵
- کاربردهای بالینی، ۲۴۶
- مکانیسم و اثرات، ۲۴۶
- آگونیس‌های گیرنده D2 دوپامین، ۴۴۲
- آگونیس‌های معکوس، ۳۵
- آگونیس‌های نسبى، ۳۴
- آگونیس‌های هورمون آنتی‌دیورتیک، ۲۰۰
- آگونیس‌های a1، ۱۱۳
- آگونیس‌های a2، ۱۱۳
- آلبندازول، ۶۱۸
- سمیت، ۶۱۹
- کاربردهای بالینی، ۶۱۹
- مکانیسم اثر، ۶۱۸
- آلبوتترول، ۲۵۲، ۲۴۵، ۱۱۳
- آلبومین، ۱۴
- آلپرازولام، ۲۷۵، ۲۷۱
- آلپروستادیل، ۲۳۲

- آملین، ۴۹۰
آمینوگلووتیماید، ۴۶۴
آمینوگلیکوزیدها، ۵۳۴
عوارض، ۵۳۶
فارما کوکینتیک، ۵۳۴
کاربردهای بالینی، ۵۳۶
مکانیسم اثر، ۵۳۵
مکانیسم‌های مقاومت، ۵۳۵
آمیودارون، ۱۶۷، ۱۷۹، ۱۸۲، ۱۸۳، ۱۸۷، ۴۵۴
آناستروزول، ۴۷۵، ۶۳۷
آنافیلاکسی، ۵۱۵
آناکینرا، ۴۳۱
آنالوگ‌های پلاتینیوم، ۶۳۰
اکسالی‌پلاتین، ۶۳۰
سیس‌پلاتین، ۶۳۰
عوارض، ۶۳۰
فارما کوکینتیک، ۶۳۰
کاربردهای بالینی، ۶۳۰
کربوپلاتین، ۶۳۰
آنالوگ‌های هورمون آزادکننده‌ی گونادوتروپین، ۴۷۵
آنالوگ‌های GnRH، ۴۷۷، ۶۳۷
آنتاگونیست، ۱۲
آنتاگونیست رقابتی، ۳۶
آنتاگونیست شیمیایی، ۳۷
آنتاگونیست فیزیولوژیک، ۳۶
آنتاگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های هورمون آنتی‌دیورتیک
اثرات، ۲۰۰
عوارض، ۲۰۱
کاربردهای بالینی، ۲۰۰
مکانیسم اثر، ۲۰۰
آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین، ۱۶۹
آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین و مسدودکننده‌ی رنین، ۱۳۹
آنتاگونیست‌های اویپوئید، ۳۶۸
آنتاگونیست‌های ایکوزانوئید، ۲۳۲
آنتاگونیست‌های پرولاکتین، ۴۴۴
آنتاگونیست‌های خنثی، ۳۵
آنتاگونیست‌های سروتونین، ۲۱۳
طبقه‌بندی، ۲۱۳
عوارض، ۲۱۴
کاربردهای بالینی، ۲۱۴
مکانیسم‌ها و اثرات، ۲۱۳
آنتاگونیست‌های کورتیکواستروئید، ۴۶۳
آنتاگونیست‌های گیرنده H1، ۲۰۹
طبقه‌بندی، ۲۰۹
عوارض و تداخلات، ۲۱۰
کاربردهای بالینی، ۲۱۰
مکانیسم و اثرات، ۲۱۰
آنتاگونیست‌های گیرنده بتا، ۱۶۹
آنتاگونیست‌های لکوترین، ۲۵۰
آنتاگونیست‌های موسکارینی، ۹۹، ۲۴۸
اثرات، ۱۰۰
سمیت، ۱۰۲
طبقه‌بندی، ۹۹
فارما کوکینتیک، ۹۹، ۲۴۸
کاربردهای بالینی، ۱۰۱، ۲۴۸
مکانیسم اثر، ۱۰۰، ۲۴۸
آنتاگونیست‌های نیکوتینی، ۱۰۳
آنتاگونیست‌های هورمون آنتی‌دیورتیک، ۲۰۰
آنتاگونیست‌های هورمون رشد، ۴۴۲
آنتاگونیست‌های هورمون‌های جنسی، ۶۳۷
آنتاگونیست‌های H2، ۲۱۰
طبقه‌بندی، ۲۱۰
عوارض، ۲۱۱
کاربردهای بالینی، ۲۱۱
مکانیسم و اثرات، ۲۱۱
آنتی‌اسیدها، ۶۸۸
آنتی‌بادی ضد IgE، ۲۵۱
آنتی‌بادی‌های ضد دیگوکسین، ۱۶۸
آنتی‌بادی‌های منوکلونال، ۶۵۰
آنتی‌پروژستین‌ها، ۴۷۵
آنتی‌ترومبین III، ۳۹۹
آنتی‌دوت، ۶۸۳
آندروژن‌ها، ۴۷۶
اثرات، ۴۷۶

- تستوسترون، ۴۷۶
 عوارض، ۴۷۶
 کاربردهای بالینی، ۴۷۶
 مکانیسم اثر، ۴۷۶
 آندوتلین، ۲۲۴، ۲۲۱
 آندوسیتوز، ۱۵
 آنزیم مبدل آنژیوتانسین، ۲۲۲
 آنزین افزایشی، ۱۴۹
 آنزین صدری، ۱۴۸
 آنزین ناپایدار، ۱۴۹
 پاتوفیزیولوژی، ۱۴۸
 روش‌های درمان، ۱۵۰
 ناشی از آترواسکلروز، ۱۴۸
 ناشی از وازواسپاسم، ۱۴۸
 آنزین وازواسپاستیک، ۷۴۳
 آنژیوتانسین، ۲۲۱
 آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین، ۲۲۲
 اثرات، ۲۲۲
 منبع و متابولیسم، ۲۲۱
 آنژیوتانسین I، ۲۲۱
 آنژیوتانسین II، ۲۲۲، ۲۲۶
 آهسته‌رهش، ۴۲۰
 آهن، ۱۵، ۳۸۶، ۶۷۲
 آهن دکستران، ۳۸۸
 آهن سوکروز، ۳۸۸
- اپتیفیاتید، ۴۰۴
 اپرلوکین، ۳۹۳
 اپلرنون، ۱۶۳، ۱۹۸، ۱۹۹
 اپلرنون، ۴۶۳
 اپوپروستنول، ۲۳۲
 ایپی نفرین، ۱۰۶، ۱۰۹، ۱۱۴، ۱۲۶، ۳۱۲، ۳۱۴، ۷۴۱
 اتاکوئید، ۲۰۷
 اتامبوتول، ۵۵۳
 عوارض، ۵۵۳
- فارما کوکینتیک، ۵۵۳
 کاربردهای بالینی، ۵۵۳
 مکانیسم اثر، ۵۵۳
 اتانرسپت، ۴۳۱، ۴۳۵
 اتانول، ۱۹، ۶۲، ۲۷۸، ۳۷۴، ۵۹۱، ۷۰۸
 فارما کوکینتیک، ۲۷۸
 اتوپوزید، ۶۳۳
 اتوپوزید و تنی‌پوزید، ۶۳۳
 عوارض، ۶۳۳
 فارما کوکینتیک، ۶۳۳
 کاربردهای بالینی، ۶۳۳
 مکانیسم اثر، ۶۳۳
 اتوسوکسیماید، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۳
 اتولیتیک، ۵۱۱
 اتومیدات، ۲۹۸، ۳۰۳
 اتیدروئات، ۵۰۲
 اتیلن گلیکول، ۲۸۱
 اتینیل استرادیول، ۶۱، ۴۷۰
 اتیونامید، ۵۵۴
 اختلال اسکیزوافکتیو، ۳۴۱
 ادتات
 سمیت، ۶۷۳
 کاربردهای بالینی، ۶۷۳
 ادروفونیوم، ۹۲
 ادم، ۴۴۱
 ارتاپنم، ۵۱۵
 ارگانوفسفات، ۹۳
 ارگانیفیکاسیون ید، ۴۵۱
 ارگوتامین، ۲۱۵
 ارگوتیسم، ۲۱۴
 ارگوسترول، ۵۶۲
 ارگوکلسیفرول، ۴۹۸
 ارگونوین، ۲۱۵
 ارلوتینیپ، ۶۳۶
 اروزوموکوئید، ۱۴
 اریتروپویتین، ۳۹۳
 اریترومایسین، ۵۲۷، ۷۰۸

اثرات، ۴۷۰	از تیمایب
عوارض، ۴۷۰	سمیت، ۴۱۹
کاربردهای بالینی، ۴۷۰	کاربردهای بالینی، ۴۱۹
استروژن‌ها، ۵۰۲	مکانیسم و اثرات، ۴۱۹
استرونیوم رانلات، ۵۰۳	یز تیمیب، ۴۱۹
استریکنین، ۲۹۸	ازن، ۶۶۳
استیل سیستئین، ۴۳۰	اثرات، ۶۶۳
استیل کولین، ۷۶، ۸۰، ۸۷، ۲۹۸، ۳۱۷	درمان، ۶۶۳
استیل کولین، ۲۶۰، ۲۶۵	اسپوتولول، ۱۲۵
استیل کولین استراز، ۳۱۴	اسپکتینوما یسین، ۵۳۶
اسدپسون، ۵۵۵	اسپورگش، ۶۰۵
اسزوپیکلون، ۲۶۷، ۲۶۹، ۲۷۱، ۲۷۲، ۲۷۵	اسپوندیلیت آنکیلوزان، ۴۳۱
اسکلروز متعدد، ۶۴۵	اسپیرونولاکتون، ۶۱، ۱۶۳، ۱۷۲، ۱۹۸، ۱۹۹، ۴۶۳، ۴۷۷، ۷۶۸
اسکوپولامین، ۶۹۲	استنوپروز، ۴۷۴
اسکولیوز پیشرونده، ۴۴۱	استازولام، ۲۷۱
اسمولول، ۱۲۵	استازولامید، ۱۹۴
اسمولول، ۱۳۰، ۱۸۲	استافیلوکوک طلایی، ۵۱۲، ۵۲۷
اسید آراشیدونیک، ۴۲۷	استالیدید، ۲۷۸
اسید آمینوکاپروئیک، ۴۰۷	استامینوفن، ۶۱، ۶۳، ۴۲۹، ۴۳۵
اسید آندسیلنیک، ۵۹۱	اثرات، ۴۲۹
اسید اتاکرینیک، ۱۹۶	طبقه‌بندی و داروی نمونه، ۴۲۹
اسید استیک، ۵۹۱	عوارض، ۴۲۹
اسید اگزالیک، ۲۸۱	فارما کوینتیک و کاربردهای بالینی، ۴۲۹
اسید اوریک، ۴۲۵	مکانیسم اثر، ۴۲۹
اسید ایمیدازول استیک، ۲۰۸	استانوزولول، ۴۷۶
اسید پارآمینوسالسیلیک، ۵۵۴	استاودین، ۵۷۶
اسید ترانگزامیک، ۴۰۷	استحاله زیستی، ۵۷
اسید سالیسیلیک، ۵۹۱	استرادیول، ۴۷۰
اسید فرمیک، ۲۸۱	استرپتوکوک پنومونیه، ۵۱۱
اسید فولیک، ۳۸۶، ۳۸۹، ۳۹۳	استرپتوکیناز، ۴۰۳
اسیدفولیک، ۵۴۱	استرپتوگرامین، ۵۲۵
عوارض، ۳۸۹	استرپتوگرامین‌ها، ۵۲۹
فارما کودینامیک، ۳۸۹	استرپتوما یسین، ۵۵۴
فارما کوینتیک، ۳۸۹	استروئیدها، ۳۸۰
کاربرد بالینی، ۳۸۹	استروئیدهای آنابولیک، ۴۷۶
نقش، ۳۸۹	استروژن، ۴۶۹، ۴۷۰
اسید کلانولانیک، ۵۱۵	

- اسید کلارولونیک، ۵۱۳
 اسید گلوتامیک، ۲۶۳، ۲۶۹
 اسید ۳- متوکسی- ۴- هیدروکسی ماندلیک، ۷۶
 اسید نالیدیکسیک، ۵۹۱
 اسید نیکوتینیک، ۴۱۹
 اسید والپروئیک، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۱، ۲۹۳
 اسید هیپوکلرو، ۵۹۲
 اشیریشیا کولی، ۵۱۳، ۵۱۴، ۵۱۶
 افایورنر، ۵۷۷، ۷۷۲
 افت فشارخون وضعیتی، ۱۴۲، ۷۶۵
 افدرا، ۷۰۰
 عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۱
 فارماکولوژی، ۷۰۰
 ماهیت، ۷۰۰
 افدرین، ۱۱۶
 افزایش کراتین کیناز، ۴۱۶
 افسردگی مازور، ۳۵۴، ۷۴۵
 افلورنیتین، ۶۱۳
 اکثریتید، ۴۴۲، ۴۴۷
 اکتوپامین، ۱۳۷
 اکرومگالی، ۴۴۲
 اکسامنیکین، ۶۲۲
 اکسی بوتینین، ۱۰۲
 اکسی توسین، ۴۴۵
 اکسیدازهای چندکاره، ۵۷
 اکسیداسیون اسیدچرب، ۱۵۰
 اکسید نیترو، ۲۹۹، ۳۰۱
 اکسید نیتریک، ۷۶۲
 اکسید نیتریک درونزاد، ۲۳۹
 اکسیدهای نیتروژن، ۶۶۳
 اثرات، ۶۶۳
 درمان، ۶۶۳
 اکسیم، ۱۰۴
 اکیناسه، ۷۰۰
 عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۰
 فارماکولوژی، ۷۰۰
 ماهیت، ۷۰۰
 اکیوکاندین ها، ۵۶۴
 طبقه بندی و فارماکوکینتیک، ۵۶۴
 عوارض، ۵۶۵
 کاربردهای بالینی، ۵۶۵
 مکانیسم اثر، ۵۶۴
 اگزاسیلین، ۵۱۳
 اگزمستان، ۴۷۵
 اگزنا تید، ۴۹۰
 اگزوسیتوز، ۱۵
 اگزاسازپام، ۲۶۸
 اگساندرولون، ۴۷۶
 آلانزاپین، ۲۶۲
 الکل دهیدروژناز، ۲۷۸
 الکلیسم، ۲۸۱
 الیاف حسی - عمل کننده موضعی، ۷۹
 الیاف حسی - وایران، ۷۹
 امتریستاتین، ۵۷۶
 امتین ها، ۶۰۹
 انالایرل، ۲۲۲
 انتاکاپون، ۳۳۵
 انتروباکتر، ۵۱۳، ۵۱۴
 انتروباکتر یاسه، ۵۲۷
 انتروویویس ورمیکولاریس، ۷۶۷
 انتشار آبی، ۱۵
 انتشار در چربی، ۱۵
 انتقال غیرآدرنرژیک - غیرکولینرژیک، ۷۹
 انتقال کولینرژیک، ۷۳
 اندوپراکسید، ۴۲۶
 اندوسیتوز، ۲۷
 اندوکانابینوئیدها، ۲۶۳
 انسولین، ۴۸۵
 اثرات، ۴۸۵
 اثر متوسط، ۴۸۶
 انواع انسولین، ۴۸۶
 سریع الاثر، ۴۸۶
 شیوه های تجویز انسولین، ۴۸۷
 طولانی اثر، ۴۸۷

ایزوسورباید دی‌نیترات، ۱۵۱، ۱۵۸	فیزیولوژی، ۴۸۵
ایزوفلوران، ۲۹۹، ۳۰۱	کوتاه‌اثر، ۴۸۶
ایزونیازید، ۲۸۸، ۲۹۴، ۵۵۱	انسولین آسپارت، ۴۸۶
عوارض و تداخلات، ۵۵۲	انسولین رگولار، ۴۸۶
فارماکوکینتیک، ۵۵۲	انسولین گلارژین، ۴۸۷
کاربردهای بالینی، ۵۵۲	انسولین گلیزین، ۴۸۶
مکانیسم اثر، ۵۵۱	انسولین لیسپرو، ۴۸۶
ایمنی سلولی، ۶۴۴، ۶۴۵	انسولین NPH، ۴۸۶
ایمنی هومورال، ۶۴۴، ۶۴۶	انفارکتوس میوکارد، ۷۳۹
ایمونوگلوبولین، ۶۵۰	انفلوران، ۲۹۹، ۳۰۱
کاربردهای بالینی، ۶۵۰	انفوویرتید، ۵۷۹
مکانیسم اثر، ۶۵۰	انکفالین، ۷۶
ایمی‌پرامین، ۳۵۰	انوکسپارین، ۳۹۹
ایمی‌پنم، ۵۱۵	اوپرلوکین، ۳۹۱
اینترفرون آلفا	اوپیوئیدها، ۳۰۳
عوارض، ۵۸۱	اورانوفین، ۴۳۱
فارماکوکینتیک، ۵۸۱	اوروتیوگلوکز، ۴۳۱
کاربردهای بالینی، ۵۸۱	اوروفولیتروپین، ۴۴۳
مکانیسم اثر، ۵۸۱	اوریکوزوریک، ۴۳۲
اینترفرون 2a، ۶۵۲	اوسلتامیویر و زانامیویر
اینترفرون‌ها، ۶۳۶	کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۸۰
اینداکاترول، ۱۱۵	مکانیسم اثر، ۵۸۰
ایندومتاسین، ۴۲۵، ۴۳۵	اوفلوکساسین، ۵۴۴، ۵۵۴
ایندیناویر، ۵۷۸	اولانتزاین، ۳۳۹
اینفلیکسیماب، ۴۳۱، ۶۵۱	اومالیزوماب، ۲۵۱
اینکرتین، ۴۹۰	اومپرازول، ۶۸۹
اینوسیپ، ۹۰	اوندانسترون، ۲۱۳، ۶۹۲
ایوابرادین، ۱۵۶	ایپاندرونات، ۵۰۲
ایورمکتین، ۶۲۰	ایپروفرن، ۴۲۵، ۴۲۷
سمیت، ۶۲۰	ایبوتیلید، ۱۸۳
کاربردهای بالینی، ۶۲۰	ایبراتروپیوم، ۱۰۲، ۲۴۸، ۲۵۳
مکانیسم اثر، ۶۲۰	ایتراکونازول، ۵۶۳
	ایدز، ۶۴۷
	ایدوکسوریدین، ۵۷۴
	ایرینوتکان، ۶۳۳
	ایزوپروپانول، ۵۹۱
	ایزوپروترنول، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۳، ۱۱۶
باربیتورات، ۲۶۹، ۲۷۲، ۲۹۸، ۳۰۲، ۳۷۴، ۷۰۸	
بازتاب‌های سیستمیک، ۸۱	

- باسیتراسین، ۵۱۰، ۵۱۶
 باسیلیکسیماب، ۶۵۲
 باکترئید فرازیلیس، ۵۱۴، ۵۲۵
 باکتری کش، ۵۱۱، ۵۹۸
 باکتریوستاتیک، ۵۹۸
 باکلوفن، ۳۲۰، ۳۲۲
 بتا آرستین، ۲۸
 بتا - اندورفین، ۲۶۳
 بتالاکتاماز، ۵۱۱
 بتانکول، ۸۷، ۱۰۶
 بحران کولینرژیک، ۹۲
 بحران میاستنی، ۹۲، ۷۳۹
 برادی کاردی، ۸۹
 برادیکاردی، ۱۱۳
 برادی کینین، ۲۲۱، ۲۲۳، ۲۲۶، ۲۲۷
 اثرات، ۲۲۳
 منبع و متابولیسم، ۲۲۳
 برداشت، ۴۸
 بروموکرپتین، ۲۱۵، ۴۴۲، ۴۴۴
 برونکواسپاسم، ۷۶۶
 بریمونیدین، ۱۱۵
 بکلومتازون، ۲۴۹، ۴۶۱
 بلثوما یسین، ۶۳۵
 عوارض، ۶۳۵
 فارما کوکینتیک، ۶۳۵
 کاربردهای بالینی، ۶۳۵
 مکانیسم اثر، ۶۳۵
 بنزتروپین، ۱۰۱
 بنزودیازپین، ۲۹۸، ۳۰۲، ۳۷۴
 بنزودیازپین ها، ۲۶۸
 بنزوکائین، ۳۱۰
 بوپروپیون، ۳۵۸
 بوپیواکائین، ۳۱۰، ۳۱۲
 بوتیروفنون، ۳۳۸
 بوتیریل کولین استراز، ۳۱۷
 بودزونید، ۲۴۹، ۴۶۱
 بوزنتان، ۲۲۴
 بوسپیرون، ۲۶۵، ۲۷۲، ۲۷۴
 بومتاناید، ۱۹۶
 بیپریدین، ۱۰۱
 بیتینول، ۶۲۲
 عوارض، ۶۲۲
 کاربردهای بالینی، ۶۲۲
 بی حس کننده های موضعی، ۳۰۹
 اثرات فارما کولوژیک، ۳۱۱
 سمیت، ۳۱۲
 فارما کوکینتیک، ۳۰۹
 کاربردهای بالینی، ۳۱۱
 مکانیسم اثر، ۳۱۰
 بی حسی موضعی، ۳۰۹
 بیسفوسفونات ها، ۵۰۲
 بیسموت کلوتیدی، ۶۹۰
 بی فنیل های پلی کلرینه، ۶۶۵
 اثرات، ۶۶۵
 منبع، ۶۶۵
 بیگوانیدها، ۴۸۸
 عوارض، ۴۸۹
 مکانیسم و اثرات، ۴۸۸
 بیلارزیاز، ۶۲۲
 بیماتوپروست، ۲۳۲
 بیماری آدیسون، ۴۶۱
 بیماری ارتفاع بالا، ۱۹۵
 بیماری پاژه، ۵۰۵
 بیماری حاد کوهستان، ۱۹۵
 بیماری دوشنبه، ۱۵۴
 بیماری گریوز، ۴۵۲
 بیماری مسافرت، ۱۰۱
 بیماری ویلسون، ۳۳۲، ۶۷۵
 بیوالیرو دین، ۴۰۱
 بیهوشی تجزیه ای، ۳۰۲
 بیهوشی عمومی، ۲۹۷
 پروتکل، ۲۹۸
 مراحل، ۲۹۷

فارما کوکینتیک، ۳۶۳	پارائوکسون، ۹۳
کاربردهای بالینی، ۳۶۷	پاراتیون، ۹۳
مکانیسم اثر، ۳۶۳	پارکینسونیسم، ۲۱۵، ۳۲۷
پتاسیم، ۱۶۸، ۱۸۵	پاتوفیزیولوژی، ۳۲۷
پتاسیم سرم، ۶۸۱	دارودرمانی، ۳۲۸
پدیکولوز، ۵۹۵	پارکینسونیسم اولیه، ۳۲۷
پرازوسین، ۱۲۲، ۱۲۵، ۱۳۷	پارکینسونیسم دارویی، ۳۲۸
پرازوی کوانتل، ۶۲۱	پاروکستین، ۳۵۱
سمیت، ۶۲۱	پاروموماپسین، ۶۰۹، ۶۱۰
فارما کوکینتیک، ۶۲۱	پاری کلسیتول، ۵۰۰
کاربردهای بالینی، ۶۲۱	پاکسازی، ۴۶
مکانیسم اثر، ۶۲۱	پاکلیتاکسل، ۶۳۳
پراکسید هیدروژن، ۵۹۲	پاکلیتاکسل و دوستاکسل، ۶۳۴
پرالیدوکسیم، ۹۳، ۱۰۴، ۱۰۶	عوارض، ۶۳۴
پراملینتید، ۴۹۰	فارما کوکینتیک، ۶۳۴
پرامی پکسول، ۳۳۰	کاربردهای بالینی، ۶۳۴
پراواستاتین، ۴۱۵	مکانیسم اثر، ۶۳۴
پردنیزولون، ۲۴۹	پالونوسترون، ۶۹۲
پردنیزون، ۶۳۷، ۷۷۲	پامیدرونات، ۵۰۲
پرش عضلانی، ۹۱	پانکراتین، ۶۹۳
پرگنتولون، ۴۶۴	پانکرلیپاز، ۶۹۳
پرگولید، ۲۱۵	پانکوروئیوم، ۳۱۷، ۳۲۳
پرمگنات پتاسیم، ۵۹۲	پیتید شبه گلوکاگون ۱، ۴۹۰
پروانسولین، ۴۸۵	پیتید مرتبط با زن کلسی‌تونین، ۲۲۵
پروبنسید، ۴۳۲	پیتید ناتریورتیک، ۲۲۴
پروپانتلین، ۱۰۲	اثرات، ۲۲۴
پروپرانولول، ۶۱، ۱۲۵، ۱۴۰، ۱۵۸، ۱۶۸، ۱۸۲، ۲۷۵، ۳۳۲	منبع و متابولیسم، ۲۲۴
۴۵۴، ۷۰۸، ۷۶۵	پیتید ناتریورتیک دهلیزی، ۲۲۴
پروپوفول، ۲۹۸، ۳۰۲	پیتید ناتریورتیک مغزی، ۲۲۴
پروپوکسی فن، ۲۸۸	پیتید وابسته به ژن کلسی‌تونین، ۲۲۱
پروپیل تیواوراسیل، ۶۱، ۷۷۶	پیتیدهای اویونیدی، ۳۶۲
پروپیلن گلیکول، ۲۹۰	اثرات حاد، ۳۶۵
پروتئوس، ۵۲۶	اثرات مزمن، ۳۶۶
پروتئوس میرابیلیس، ۵۱۳	سمیت، ۳۶۷
پروتئین کیناز، ۴۵۷	طبقه‌بندی، ۳۶۲
پروتئین C، ۴۰۳	
پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین، ۵۱۱	

- پروتئین G، ۳۶۵، ۴۵۷
پروتئین Gq، ۸۸
پروتامین، ۳۹۹، ۴۰۰، ۷۷۴
پروژستین، ۴۶۹، ۴۷۱
اثرات، ۴۷۱
عوارض، ۴۷۲
کاربردهای بالینی، ۴۷۲
پروستاسیکلین، ۲۳۳
پروستاگلاندین، ۸۰، ۲۳۳
پروکائین آمید، ۱۷۹، ۱۸۱
پروکاربازین، ۶۳۱
عوارض، ۶۳۱
فارما کوکینتیک، ۶۳۱
کاربردهای بالینی، ۶۳۱
مکانیسم اثر، ۶۳۱
پرولاکتین، ۳۴۶
پرومتازین، ۲۱۰، ۲۱۱، ۲۱۷
پروویدنسیا، ۵۱۴
پره گابالین، ۲۹۰-۲۹۱
پریلوکائین، ۳۱۲، ۳۱۴
پریماکین، ۶۰۷
سمیت، ۶۰۸
طبقه بندی و فارما کوکینتیک، ۶۰۷
کاربردهای بالینی، ۶۰۸
مکانیسم اثر، ۶۰۷
پریمیدون، ۲۹۰
پسودوتومور سربری، ۴۴۱
پسودوکولین استراز، ۳۱۷
پسودومونا، ۵۱۳، ۵۱۴، ۵۱۵
پسودومونا آئروژینوزا، ۵۱۲
پسیلوسایبین، ۳۷۹
پگفیلگراستیم، ۳۹۱
پگوسومان، ۴۴۳
پلاسمین، ۴۰۳
پلاسمینوژن، ۴۰۳
پلشت بر، ۵۹۱
پلیکامایسین، ۵۰۳
پلی میکسین ها، ۵۹۰
عوارض، ۵۹۰
کاربردهای بالینی، ۵۹۰
مکانیسم اثر، ۵۹۰
پنتامیدین، ۶۱۱، ۶۱۲
عوارض، ۶۱۱
کاربردهای بالینی، ۶۱۱
مکانیسم اثر، ۶۱۱
پنتوکسی فیلین، ۲۴۸
پنجره درمانی، ۳۷، ۵۰
پنسیکلوویر، ۵۷۳
پنی سیلامین، ۶۷۳
عوارض، ۶۷۳
کاربردهای بالینی، ۶۷۳
پنی سیلیناز، ۵۱۱
پنی سیلین ها، ۵۱۰
طبقه بندی، ۵۱۰
عوارض، ۵۱۳
فارما کوکینتیک، ۵۱۰
کاربردهای بالینی، ۵۱۲
مکانیسم اثر و مقاومت، ۵۱۱
پنی سیلین G، ۵۱۲
پنی سیلین G، ۵۱۲
پنی سیلین V، ۵۱۲
پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک، ۴۰۶
پورفیری، ۵۶۵، ۶۰۶
پویدین - ایودین، ۵۹۲
پیرازین، ۶۲۰
سمیت، ۶۲۰
کاربردهای بالینی، ۶۲۰
مکانیسم اثر، ۶۲۰
پیراسیلین، ۵۱۳
پیرازینامید، ۵۵۳
عوارض، ۵۵۳
فارما کوکینتیک، ۵۵۳
کاربردهای بالینی، ۵۵۳
مکانیسم اثر، ۵۵۳

- پیرانتل پاموات، ۶۲۰
سمیت، ۶۲۰
کاربردهای بالینی، ۶۲۰
مکانیسم اثر، ۶۲۰
پیرنرپین، ۹۹، ۱۰۲
پیروژن، ۴۲۷
پیریدوستیگمین، ۹۲
پیش‌داروها، ۱۹
پیلوکارپین، ۸۷، ۱۱۸
پیندولول، ۱۲۵
پیوگلیتازون، ۴۸۹
- تداخلات فارماکوکینتیک، ۷۰۷
ترازودون، ۳۵۹
ترازوسین، ۱۲۲، ۱۳۷
تراستوزوماب، ۶۳۵
ترانس‌پیتیداز، ۵۱۱
ترانسفرین، ۱۵، ۳۸۷
ترانیل سیپرومین، ۳۵۲
تراپروست، ۲۳۲
تریوتالین، ۱۱۳، ۱۱۶، ۲۴۵
تریپنافین، ۵۶۵
کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۶۵
مکانیسم اثر، ۵۶۵
ترک تسریع‌شده، ۳۶۶
ترک درمانی، ۳۷۶
تروپیکامید، ۱۰۱، ۱۱۸
ترومبوآمبولی، ۴۷۳
تریازولام، ۲۷۱
تریامترن، ۱۹۸
تری‌پاراتاید، ۴۹۸
تریپتوفان، ۲۱۱
تری‌فلوریدین، ۵۷۴
تری‌کلوکربان، ۵۹۲
تریمتازیدین، ۱۵۰
تریمتافان، ۱۰۳، ۱۳۶
تری‌متوپریم، ۵۴۱، ۵۴۲
تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، ۶۱۰
سمیت، ۶۱۱
کاربردهای بالینی، ۶۱۰
تری‌هگزی‌فنیدیل، ۱۰۱
تری‌یدوتیرونین، ۴۵۱
تستوسترون، ۴۶۹
تشنج، ۳۷۶
تعديل کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن، ۴۷۳
تقاضای کلر، ۵۹۲
تِگاسرود، ۲۱۲
تلاوانسین، ۵۱۶
تلترودین، ۱۰۲
- تئوبرومین، ۲۴۷
تئوفیلین، ۲۴۵، ۲۴۷، ۲۴۸، ۲۵۲
تازوباکتام، ۵۱۳، ۵۱۵
تاک‌فیلاکسی، ۲۸
تاکیکاردی، ۸۹، ۱۱۳
تاکیکاردی بطنی، ۱۷۶
تاکیکاردی بطنی چندکانونی سریع، ۷۳۹
تالیدومید، ۶۴۹
تامسولوزین، ۱۲۲، ۱۲۵
تاموکسیفن، ۴۷۴
تب آب‌سیاه، ۶۰۷
تب آتروپین، ۱۰۲
تتراسیکلین‌ها، ۵۲۶
طبقه‌بندی، ۵۲۶
فارماکوکینتیک، ۵۲۶
فعالیت ضدباکتری، ۵۲۶
کاربردهای بالینی، ۵۲۶
تتراکائین، ۳۱۰
تتراهیدروزولین، ۱۱۵
تحمل متقاطع، ۳۶۶
تخمندان، ۴۶۹
تداخلات افزایشی، ۷۱۱
تداخلات فارماکودینامیک، ۷۱۰

- تلفزین، ۹۹
تلیتروماپسین، ۵۲۴، ۵۲۸
تننورید، ۵۹۱
تنظیم افزایشی، ۳۹
تنظیم کاهشی، ۲۸
تنکپلاز، ۴۰۳
تنوفویر، ۵۷۶
تنی پوزید، ۶۳۳
توان، ۳۴
توبراماپسین، ۵۳۶
توبوکورارین، ۳۱۶، ۳۱۷، ۳۱۹، ۳۲۴
توبول پیچیده پروگزیمال، ۱۹۳
توپوتکان، ۶۳۳
توپوتکان و ایرینوتکان، ۶۳۳
استفاده بالینی، ۶۳۴
عوارض، ۶۳۴
فارما کوکینتیک، ۶۳۴
مکانیسم اثر، ۶۳۳
توپیرامات، ۲۸۹، ۲۹۰، ۳۳۲
تورزماید، ۱۹۶
تورمیفن، ۴۷۴، ۶۳۷
توکسیکودینامیک، ۶۷۸
توکسیکوکینتیک، ۶۷۸
توکولیتیک، ۴۴۵
تولبوتامید، ۴۸۷
تولترودین، ۱۰۲
تولونیدین، ۳۱۲، ۳۱۴
تولوپتان، ۴۴۵
تیابندازول، ۶۲۱
سمیت، ۶۲۱
کاربردهای بالینی، ۶۲۱
مکانیسم اثر، ۶۲۱
تیاژولیدین دیون، ۴۸۹
عوارض، ۴۸۹
مکانیسم و اثرات، ۴۸۹
تیاژولیدین دیونها، ۴۸۸
تیاژیدها، ۱۳۶
تیامین، ۲۸۱
تیرامین، ۱۱۰، ۱۳۷
تیروتوکسیکوز، ۴۵۲
تیروزین هیدروکسیلاز، ۷۵
تیروفیان، ۴۰۴
تیروکسین، ۷۵۳
تیروگلوبولین، ۴۵۱
تیروگلوبین، ۴۵۱
تیزانیدین، ۳۲۰
تیکارسیلین، ۵۱۳
تیکلوپیدین، ۴۰۴
تیکوپلانین، ۵۱۶
تیگسیکلین، ۵۲۶
تیلودرونات، ۵۰۲
تیمرسول، ۵۹۲
تیمولول، ۱۲۵
تیوآمیدها، ۴۵۳
تیوپنتال، ۲۶۷، ۲۷۰، ۲۷۱، ۳۰۲
تیوتروپیوم، ۱۰۲، ۲۴۸
تیوتیکسن، ۳۳۸
تیوریدازین، ۳۳۸، ۳۴۲
تیوگزانتن، ۳۳۸
تیوگوانین، ۶۳۱
جایگاه شناسایی، ۳۱
جایگاه گیرنده، ۱۲، ۳۱
جایگاههای اتصال خنثی، ۱۲
جزایر لانگرهانس، ۴۸۴
جسم زرد، ۴۶۹
جفیتینیب، ۶۳۶
جمسیتابین، ۶۳۲
استفاده بالینی، ۶۳۳
عوارض، ۶۳۳
فارما کوکینتیک، ۶۳۲
مکانیسم، ۶۳۲

جمی فلوکساسین، ۵۴۴

جنتامایسین، ۵۳۶

جیوه، ۵۹۲، ۶۷۱

داپسون، ۵۵۴

داربیه پویتین آلفا، ۳۹۱

داروهای آرامبخش - خواب آور، ۳۷۴

اثرات، ۳۷۴

ترک، ۳۷۶

عوارض، ۲۷۱

فارماکودینامیک، ۲۶۹

فارماکوکینتیک، ۲۶۷

کاربردهای بالینی، ۲۷۱

مکانیسم اثر، ۲۶۸

داروهای آنتی سایکوتیک، ۳۳۸

اثرات، ۳۴۰

طبقه بندی، ۳۳۸

عوارض، ۳۴۱

فارماکوکینتیک، ۳۳۹

کاربردهای بالینی، ۳۴۰

مکانیسم اثر، ۳۳۹

داروهای اوریگوزوریک، ۴۳۲

اثرات، ۴۳۳

عوارض، ۴۳۳

فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی، ۴۳۳

مکانیسم اثر، ۴۳۲

داروهای بازتولید کننده کولین استراز، ۱۰۴

داروهای بیهوشی، ۲۹۸

مکانیسم اثر، ۲۹۸

داروهای بیهوشی استنشاقی، ۲۹۸

اثرات داروهای بیهوشی استنشاقی، ۳۰۰

حداقل غلظت دارو در جابجدها، ۲۹۹

حذف، ۲۹۹

طبقه بندی، ۲۹۸

فارماکوکینتیک، ۲۹۸

داروهای بیهوشی وریدی، ۳۰۲

داروهای ترومبولیتیک، ۴۰۳

سمیت، ۴۰۳

طبقه بندی و داروهای نمونه، ۴۰۳

کاربردهای بالینی، ۴۰۳

مکانیسم اثر، ۴۰۳

حجم توزیع، ۴۶

حجم توزیع ظاهری، ۴۶

حداقل غلظت مهارکننده، ۵۱۶، ۵۹۷

حذف درجه اول، ۱۹

حذف درجه صفر، ۱۹

حذف هوفمان، ۳۱۷

حشره کش ها، ۶۶۴

پیرتروم، ۶۶۴

روتون، ۶۶۴

طبقه بندی و مواد نمونه، ۶۶۴

مهارکننده های کولین استراز، ۶۶۴

نیکوتین، ۶۶۴

هیدروکربن های کلردار، ۶۶۴

حلال ها، ۶۶۳

هیدروکربن های آروماتیک، ۶۶۳

هیدروکربن های آلیفاتیک، ۶۶۳

حلال های صنعتی، ۳۷۹

حملات ایسکمیک گذرا، ۴۰۶

حملة صرعی پایدار، ۲۹۰

خار شتر، ۷۰۲

عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۲

فارماکولوژی، ۷۰۲

ماهیت، ۷۰۲

دابی گاتران، ۴۰۱

دایتومایسین، ۵۱۷

- داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی، ۴۷۷
- داروهای ضدآمیباز، ۶۰۹
- داروهای ضدآنفلوانزا، ۵۸۰
- آمانتادین و ریمانتادین، ۵۸۰
- اوسلتامیویر و زانامیویر، ۵۸۰
- داروهای ضداسپاسم، ۳۲۰
- داروهای ضداسردگی، ۳۵۰
- اثرات فارماکولوژیک، ۳۵۳
- تداخل‌های دارویی، ۳۵۵
- سمیت، ۳۵۵
- طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک، ۳۵۰
- کاربردهای بالینی، ۳۵۴
- مکانیسم‌ها، ۳۵۲
- داروهای ضدالتهاب ضدنقرس، ۴۳۲
- اثرات، ۴۳۲
- عوارض، ۴۳۲
- فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی، ۴۳۲
- مکانیسم اثر، ۴۳۲
- داروهای ضدانعقاد، ۳۹۸
- طبقه‌بندی، ۳۹۸
- داروهای ضدبارداری متعاقب مقاربت، ۴۷۳
- داروهای ضدپلاسمین، ۴۰۷
- داروهای ضدپلاکت، ۴۰۴
- سمیت، ۴۰۶
- طبقه‌بندی و داروهای نمونه، ۴۰۴
- کاربردهای بالینی، ۴۰۶
- مکانیسم اثر، ۴۰۴
- داروهای ضدتبخال، ۵۷۱
- داروهای ضدتیروئید، ۴۵۳
- داروهای ضد روماتیسمی‌کننده و تغییردهنده سیر بیماری
- طبقه‌بندی و داروهای نمونه، ۴۳۰
- عوارض، ۴۳۱
- فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی، ۴۳۱
- مکانیسم عمل و اثرات، ۴۳۱
- داروهای ضدصرع، ۲۸۷
- عوارض، ۲۹۱
- فارماکوکینتیک، ۲۸۷
- کاربردهای بالینی، ۲۹۰
- مکانیسم‌های اثر، ۲۸۹
- داروهای ضدفولات، ۵۴۱، ۶۰۸
- سمیت، ۶۰۸
- طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک، ۵۴۱، ۶۰۸
- عوارض، ۵۴۳
- کاربردهای بالینی، ۵۴۳، ۶۰۸
- مقاومت، ۵۴۳
- مکانیسم اثر، ۵۴۲، ۶۰۸
- داروهای ضدمالاریا، ۶۰۵
- داروهای ضدنقرس، ۴۳۱
- طبقه‌بندی و داروهای نمونه، ۴۳۱
- داروهای ضدهیپاتیت ویروسی
- آدفوویر دیپوکسیل، ۵۸۱
- انتکاویر، ۵۸۲
- اینترفرون آلفا، ۵۸۱
- ریباویرین، ۵۸۲
- لامیوودین، ۵۸۲
- داروهای ضد HIV، ۵۷۵
- داروهای فلج‌کننده سمپاتیک، ۱۳۶
- داروهای کلاس IV، ۱۸۴
- عوارض، ۱۸۴
- کاربردهای بالینی، ۱۸۴
- داروهای مسدودکننده آلفا
- اثرات، ۱۲۳
- انتخابی a1، ۱۲۲
- انتخابی a2، ۱۲۲
- طبقه‌بندی، ۱۲۲
- فارماکوکینتیک، ۱۲۳
- کاربردهای بالینی، ۱۲۴
- مکانیسم اثر، ۱۲۳
- داروهای مسدودکننده بتا، ۱۲۵
- اثرات، ۱۲۶
- سمیت، ۱۲۷
- طبقه‌بندی، ۱۲۵
- کاربردهای بالینی، ۱۲۶
- مکانیسم اثر، ۱۲۵

- داروهای مسدودکننده آلفا، ۱۲۲
داروهای مسدودکننده عصبی - عضلانی، ۳۱۶
داروهای مقلد سمپاتیک، ۱۰۹
تأثیر بر اعضای مختلف بدن، ۱۱۲
سمیت، ۱۱۶
شیمی، ۱۱۰
طبقه‌بندی، ۱۰۹
فارما کوکینتیک، ۱۱۰
کاربردهای بالینی، ۱۱۴
مکانیسم‌های اثر، ۱۱۱
داروهای مقلد کولین با اثر مستقیم، ۸۷
سمیت، ۹۰
طبقه‌بندی، ۸۷
مکانیسم اثر در سطح مولکولی، ۸۸
داروهای مهارکننده عصبی - عضلانی
داروهای دیپولاریزان، ۳۱۷
داروهای غیردیپولاریزان، ۳۱۶
رفع بلوک، ۳۱۹
سمیت، ۳۱۹
طبقه‌بندی، ۳۱۶
داروهای مهارکننده استیل کولین، ۳۳۱
داروهای هورمونی ضدبارداری، ۴۷۲
داروهای NSAID، ۲۳۳
داروی ضد آندروژن، ۴۷۶
داریفناسین، ۱۰۲
داکسی‌سیکلین، ۶۰۸
داکلیزوماب، ۶۵۱
دالفوپریستین، ۵۲۹
داناژول، ۴۷۵
دانترولن، ۳۲۳، ۳۲۰، ۳۰۵
درخت معبد، ۷۰۲
عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۲
فارماکولوژی، ۷۰۲
ماهیت، ۷۰۲
درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی، ۵۹۷
درونابینول، ۳۷۹، ۶۹۲
دروندارون، ۱۸۴
دزوژسترل، ۴۷۱
دستگاه عصبی اتونوم، ۷۱
دستگاه عصبی روده، ۷۱
دسفلوران، ۲۹۹
دسموپرسین، ۴۴۵، ۴۰۶، ۲۰۰
دسموپرسین استات، ۴۰۷
دسیرودین، ۴۰۱
دفراسیروکس، ۳۸۸
دفروکسامین، ۳۸۸
دفروکسامین و دفراسیروکس، ۶۷۳
سمیت، ۶۷۳
کاربردهای بالینی، ۶۷۳
دکستروآمفتامین، ۳۷۷
دکسرازوکسان، ۶۲۹، ۶۳۴، ۷۷۳
دگزامتازون، ۲۴۹، ۶۹۲
دلاویردین، ۵۷۷
دلیریوم ترمنس، ۲۸۱
دوبوتامین، ۱۱۵، ۱۶۹
دوپامین، ۷۵، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۳، ۱۶۹، ۲۶۰، ۲۶۵
دوتاسترید، ۴۷۷
دودمان‌سازی، ۳۱
دوز بارگذاری، ۴۹، ۵۰
دوز بارگیری، ۴۵
دوز نگهدارنده، ۴۵، ۴۸
دوسیتاکسل، ۶۳۳
دوکسازوسین، ۱۲۲، ۱۳۷
دوکسرکلسی‌فرول، ۵۰۰
دوکسوروبیسین و دانوروبیسین
عوارض، ۶۳۴
فارما کوکینتیک، ۶۳۴
کاربردهای بالینی، ۶۳۴
مکانیسم اثر، ۶۳۴
دوکوسانول، ۵۷۳
دولاسترون، ۲۱۳، ۶۹۲
دیابت بی‌مزه هیپوفیزی، ۴۴۷
دیابت ملیتوس، ۴۸۴
دیابت نوع ۱، ۴۹۱

- دیابت نوع ۲، ۴۹۱
دی‌اتیل‌کاریامازین، ۶۱۹
سمیت، ۶۱۹
کاربردهای بالینی، ۶۱۹
مکانیسم اثر، ۶۱۹
دiazپام، ۱۹، ۲۶۷، ۲۷۱، ۲۸۱، ۲۹۰، ۳۲۰، ۳۲۲، ۳۳۴
دiazوکساید، ۱۳۹، ۱۴۱
دی‌اکسید گوگرد، ۶۶۲
اثرات، ۶۶۲
درمان، ۶۶۳
دی‌پیریدامول، ۴۰۴
دیدانوزین، ۵۷۵
دیژیتال، ۱۶۴
دیس‌کینزی، ۳۲۹
دیس‌کینزی تأخیری، ۳۳۲، ۳۴۱
دیس‌کینزی‌های ناشی از دارو، ۳۳۲
دی‌سولفیرام، ۲۷۹، ۲۸۱، ۲۸۴، ۷۰۸
دیفنوکسیلات، ۱۰۲، ۶۹۱
دیفن‌هیدرامین، ۲۰۹، ۶۹۲، ۷۷۳
دیفن‌هیدرامین، ۲۱۰
دیگاریلیکس، ۴۴۴
دیگوکسین، ۱۶۵، ۱۷۲
دیلتiazم، ۱۳۸، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۸۴
دیلوکسانید فوروات، ۶۰۹
دیمرکاپرول، ۳۷، ۶۷۲
عوارض، ۶۷۲
کاربردهای بالینی، ۶۷۲
دیمن هیدرینات، ۲۱۰
دینوپروستون، ۲۳۲
دینورفین، ۲۶۳
دیورتیک قوس هنله، ۱۶۴
دیورتیک‌ها، ۱۳۵، ۱۶۹
دیورتیک‌های اسمزی، ۱۹۹
اثرات، ۱۹۹
کاربردهای بالینی، ۲۰۰
مکانیسم اثر، ۱۹۹
دیورتیک‌های تیازیدی، ۱۹۷
اثرات، ۱۹۷
کاربردهای بالینی، ۱۹۸
مکانیسم اثر، ۱۹۷
دیورتیک‌های قوس هنله، ۱۳۶، ۱۹۶
دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم، ۱۹۸
اثرات، ۱۹۸
کاربردهای بالینی، ۱۹۹
مکانیسم اثر، ۱۹۸
دیوکسین‌ها، ۶۶۵
اثرات، ۶۶۶
منبع، ۶۶۵
دی‌هیدروتستوسترون، ۴۷۶
ذغال فعال، ۶۸۲
رابطه هندرسن - هاسلباخ، ۱۶
رالوکسیفن، ۴۷۴
راملتئون، ۲۷۲، ۷۷۱
رانولازین، ۱۵۰، ۱۵۶
رانیتیدین، ۲۱۱
راوولسین، ۱۲۲
ریاگلینید، ۴۸۷
رتپلاز، ۴۰۳، ۴۰۹
رزربین، ۷۵، ۷۶، ۱۳۶، ۲۶۲، ۳۲۸
رزین‌ها، ۴۱۷
سمیت، ۴۱۹
کاربردهای بالینی، ۴۱۸
مکانیسم و اثرات، ۴۱۷
رژیم‌های درمانی ضدسل، ۵۵۴

عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۲

فارماکولوژی، ۷۰۲

ماهیت، ۷۰۲

زولیدم، ۲۶۷، ۲۶۹، ۲۷۱، ۲۷۲، ۲۷۵

زولندرونیک اسید، ۵۰۲

زونیزامید، ۲۹۰، ۲۹۲

زیدوودین، ۵۷۶

زیلئوتون، ۲۳۲، ۲۳۳

ژ

ژمفیروزیل، ۴۲۰، ۴۲۳

ژیگانتیسم، ۴۴۲

س

سارکوئیدوز، ۵۰۶

سارگراموستیم، ۳۹۱

ساکیناویر، ۶۱، ۵۷۹

سالمترول، ۱۱۵، ۲۴۵

سایکوتومیمتیک، ۳۷۸

سایمتیدین، ۲۱۰، ۲۸۸، ۶۸۸، ۷۰۸

ستوکسیماب، ۶۳۵

ستیریزین، ۲۱۰

سدیم استیوگلوکونات، ۶۱۳

سدیم تیومالات طلا، ۴۳۱

سراشیا، ۵۱۵

سراشیا مارسنس، ۵۱۴

سرب، ۶۶۹

سرتالین، ۳۵۱

سرطان پروستات، ۴۶۹

سرطان پستان، ۴۷۳

سرفه مزمن، ۱۴۳

سروتونین، ۸۰، ۲۱۱، ۲۱۷، ۲۶۰، ۲۶۲، ۳۵۸

کاربرد بالینی، ۲۱۲

گیرنده‌ها و اثرات، ۲۱۲

سفازولین، ۵۱۴

رمیفتانیل، ۳۰۳

روابط کمی دوز - پاسخ، ۳۳

روبی‌نرول، ۳۳۵

روبی‌واکائین، ۳۱۲

روسوواستاتین، ۴۱۵

روسی‌گلیتازون، ۴۸۹

روفکوکسیب، ۴۲۹

رومی‌پلوستیم، ۳۹۱

ریباویرین

عوارض، ۵۸۲

فارما کوکینتیک و کاربردهای بالینی، ۵۸۲

مکانیسم اثر، ۵۸۲

ریتودرین، ۱۱۶

ریتوکسیماب، ۴۳۱، ۶۳۶

ریتوناویر، ۵۷۸، ۷۰۸

ریسپریدون، ۳۳۹

ریسدرونات، ۵۰۲

ریفابوتین، ۵۵۳

ریفامپین، ۶۰، ۲۸۷، ۲۸۸، ۵۵۲، ۷۰۸

عوارض و تداخلات، ۵۵۲

فارما کوکینتیک، ۵۵۲

کاربردهای بالینی، ۵۵۲

مکانیسم اثر، ۵۵۲

ریکتزیا، ۵۲۶

ریواروکسابان، ۴۰۲

ریواستیگمین، ۹۲

ز

زافیرلوکاست، ۲۳۲، ۲۳۳، ۲۵۰

زالپون، ۲۶۷، ۲۶۹، ۲۷۰، ۲۷۱، ۲۷۲، ۲۷۵

زالسیتابین، ۵۷۶

زیپراسیدون، ۳۴۲

زمان پروترومبین، ۴۰۲

زمان تخلیه، ۱۵۰

زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال، ۳۹۹

زنجبیل، ۷۰۲

- سفالکلور، ۵۱۴
سفالوسپورین، ۲۷۹
سفالوسپورین‌ها، ۵۱۳
داروهای نسل اول، ۵۱۴
داروهای نسل چهارم، ۵۱۴
داروهای نسل دوم، ۵۱۴
داروهای نسل سوم، ۵۱۴
طبقه‌بندی، ۵۱۳
عوارض، ۵۱۴
فارماکوکینتیک، ۵۱۳
کاربردهای بالینی، ۵۱۴
مکانیسم اثر و مقاومت، ۵۱۴
سفامندول، ۵۱۴
سفتارولین، ۵۱۴
سفتازیدیم، ۵۱۴
سفتریاکسون، ۵۱۳، ۵۱۴
سفوپرازون، ۵۱۳، ۵۱۴
سفوتاکسیم، ۵۱۴
سفوتتان، ۵۱۴
سفوروکسیم، ۵۱۴
سفوکسیتین، ۵۱۴
سفپییم، ۵۱۴
سفیکسیم، ۵۱۴
سکلوکسیب، ۴۳۵
سکوبارییتال، ۶۱، ۲۷۴
سلکوکسیب، ۴۲۶، ۴۲۹، ۴۳۵
سل مقاوم به چند دارو، ۵۵۸
سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن، ۶۴۵
سلول‌های کشنده طبیعی، ۶۴۵
سلول Renshaw، ۲۶۵
سم بوتولینوم، ۸۵، ۳۲۰
سم‌شناسی، ۱۱
سندرم QT طولانی، ۱۷۷
سندرم آپنه انسدادی در خواب، ۲۷۴
سندرم آمنوره - گالاکتوره، ۳۴۶
سندرم آمنوره - گالاکتوره، ۴۴۷
سندرم استیونس - جانسون، ۵۷۷
سندرم استیونس - جانسون، ۶۵۴
سندرم پاهای بی‌قرار، ۳۳۳
سندرم پرادر ویلی، ۴۴۱
سندرم پوست سرخ، ۵۱۶
سندرم ترشح نامناسب ADH، ۲۰۱
سندرم ترک، ۳۶۶
سندرم ترک الکلی، ۲۸۱
سندرم ترنر، ۴۴۰
سندرم توره، ۳۳۲، ۳۴۱
سندرم جنین الکلی، ۲۸۰
سندرم چرج - اشتراوس، ۲۵۰
سندرم دی ژرژ، ۶۴۷
سندرم روده تحریک‌پذیر، ۶۹۱
سندرم رینو، ۱۵۵
سندرم زولینگر - الیسون، ۶۹۰
سندرم سروتونین، ۳۵۶
سندرم شیرخوار خاکستری، ۵۲۵، ۶۰۰
سندرم فانکونی، ۵۲۷، ۵۴۸، ۵۷۶
سندرم کروئر حاد، ۱۴۹
سندرم کوشینگ، ۴۶۰، ۷۴۶
سندرم نورولپتیک بدخیم، ۳۴۲
سندرم نونان، ۴۴۰
سندرم ورنیکه، ۶۷۹
سندرم ورنیکه - کورساکوف، ۲۸۰
سندرم ورنیکه کورساکوف، ۲۸۳
سندرم Tourette، ۱۰۴
سودوکولین استراز، ۳۱۰
سودوکولین استراز، ۳۱۴
سودومونا، ۵۲۶
سورامین، ۶۱۲
سورفاکتانت‌های کاتیونی، ۵۹۳
سوزاک، ۵۱۸، ۵۳۹، ۵۴۵، ۷۷۱
سوکسیمر، ۶۷۲
عوارض، ۶۷۲
کاربردهای بالینی، ۶۷۲
سوکسینیل کولین، ۹۰، ۷۷۰
سوکسینیل کولین، ۳۱۶، ۳۱۷، ۳۱۹، ۳۲۳

کاربردهای بالینی و فارماکوکینتیک، ۶۴۸	سولامر، ۵۰۳
مکانیسم اثر، ۶۴۸	سولباکام، ۵۱۵
سیکلوسرین، ۵۱۶، ۵۵۴	سولفاسالازین، ۴۳۱
سیکلوفسفامید، ۶۲۹	سولفونامید، ۷۰۸
عوارض، ۶۲۹	سولفونامیدها، ۲۸۸، ۵۴۱
فارماکوکینتیک، ۶۲۹	سولفونیل‌اوره، ۴۸۷
کاربردهای بالینی، ۶۲۹	سولفین پیرازون، ۴۳۲
سیکلیزین، ۲۰۹، ۲۱۰	سولفین پیرازون، ۴۳۲
سیلاستاتین، ۵۱۵	سولیفناسین، ۱۰۲
سیلدنافیل، ۱۵۳	سوماتروپین، ۴۴۰
سیلدوزین، ۱۲۵	سوماتریتان، ۲۱۲، ۲۱۷، ۲۱۸
سیلور سولفادیازین، ۵۹۲	سوماتوستاتین، ۷۶
سیلواستازول، ۴۰۴	سووفلوران، ۲۹۹
سیلدنافیل، ۱۵۸	سوء مصرف دارو، ۲۷۴
سیناکلست، ۵۰۳	سیپروفلوکساسین، ۵۴۴، ۵۵۴، ۷۴۷
سینکونیسیم، ۶۰۷	سیتارابین، ۶۳۱، ۶۳۲

ش

شاخص درمانی، ۳۷	سیتا گلیپتین، ۴۹۰
شارکول، ۳۸۲	سیتالوپرام، ۳۵۱
شانکر، ۵۱۸	سیترولین، ۲۴۲
شاهبیزک، ۹۹	سیتوکروم P450، ۵۷، ۴۱۶
شکاف آنیونی، ۶۸۱	سیدوفوویر، ۵۷۴
شکاف اسمولار، ۶۸۵	کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۷۴
شکاف اسمولی، ۶۸۱	مکانیسم اثر و فارماکوکینتیک، ۵۷۴
شلات کننده‌ها، ۶۷۲	سیر، ۷۰۱، ۷۰۶
شیزونت‌کش‌های بافتی اولیه، ۶۰۵	عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۱
شیزونت‌کش‌های خونی، ۶۰۵	فارماکولوژی، ۷۰۱

ص

صرع ابسانس، ۲۹۰، ۲۹۳	ماهیت، ۷۰۱
صرع تونیک - کلونیک فراگیر، ۲۹۰	سیستم فیبرینولیتیک، ۴۰۴
	سیستم میکروزومی اکسیدکننده اتانول، ۲۷۸
	سیستی‌سرکوز، ۶۱۹
	سیفلیس، ۵۱۸
	سیکلو اکسیژناز، ۲۲۹
	سیکلو بنزایرین، ۳۲۲، ۳۲۴
	سیکلو پنتولات، ۱۰۱
	سیکلو سپورین، ۴۳۱، ۷۵۲
	سیکلو سپورین، تاکرولیموس و سیرولیموس
	عوارض، ۶۴۸

عوارض شنوایی، ۵۱۶

غ

غلظت دارو در حامل، ۱۷

ف

فتوکروموسیتوم، ۱۱۹، ۱۲۴، ۱۲۶، ۱۳۴
 فارماکودینامیک، ۳۱
 فارماکوزنومیک، ۵۹
 فارماکولوژی، ۱۱
 فارماکولوژی پزشکی، ۱۱
 فاکتور داخلی، ۳۸۶، ۳۸۹
 فاکتورهای رشد مگاکاریوسیت، ۳۹۱
 فاکتورهای رشد میلوئید، ۳۹۱
 فاکتور IX، ۴۰۷
 فاکتور VIII، ۴۰۷
 فاموتیدین، ۲۱۱
 فبوکساستات، ۴۳۳
 فرآیند غیرفعال، ۱۵
 فراهمی زیستی، ۱۷، ۴۸
 فرضیه آمین، ۳۵۰
 فرضیه دوپامین، ۳۳۹
 فرمالدئید، ۲۸۱، ۵۹۱
 فروس سولفات، ۳۸۸
 فروس فومارات، ۳۸۸
 فروس گلوکونات، ۳۸۸
 فریتین، ۳۸۷
 فسفر، ۴۹۷
 فسفنی توئین، ۲۸۸
 فسفولیپاز A2، ۲۴۹
 فسفولیپاز C، ۲۶۳، ۳۶۵
 فسفوماپسین، ۵۱۰، ۵۱۶
 فسوترودین، ۱۰۲
 فصد خون، ۳۸۸
 فعال کننده پلاسمینوژن بافتی، ۴۰۳

ض

ضدآریتمی‌های کلاس I، ۱۷۸
 داروهای کلاس IC، ۱۸۱
 فارماکوکینتیک، ۱۸۱
 ضدآریتمی‌های کلاس II
 عوارض، ۱۸۲
 کاربردهای بالینی، ۱۸۲
 ضدآریتمی‌های کلاس III، ۱۸۳
 عوارض، ۱۸۳
 کاربردهای بالینی، ۱۸۳
 ضدآریتمی‌های گروه I
 داروهای کلاس IB، ۱۷۹
 ضدآریتمی‌های گروه I
 داروهای کلاس IA، ۱۷۹
 ضدآریتمی‌های گروه II، ۱۸۲
 ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، ۱۱۰، ۳۵۰، ۳۵۲، ۳۴۷
 ضدبیماری مسافرت، ۲۱۰
 ضدعفونی کننده، ۵۹۱
 ضربانات پیش‌رس بطنی، ۱۶۷، ۱۷۶

ط

طوفان تیروئیدی، ۴۵۴، ۴۵۶
 طولانی رهش، ۴۲۰

ع

عامل رشد شبه‌انسولینی نوع ۱ و ۲، ۴۴۰
 عصب - رسانه، ۲۶۰
 علف جای، ۷۰۲
 عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۳
 فارماکولوژی، ۷۰۳
 ماهیت، ۷۰۲
 علف کش‌ها، ۶۶۵
 اسیدهای کلروفنوکسی، ۶۶۵
 پاراکوات، ۶۶۵

- فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی، ۴۰۳
 فعالیت ذاتی، ۳۵
 فکسوفنادین، ۲۱۰
 فلاتر دهلیزی، ۱۷۶
 فلپامات، ۲۸۹
 فلیت، ۵۱۶
 فلج تنفسی، ۳۱۹
 فلزات سنگین، ۵۹۲
 فلکایینید، ۱۷۹
 فلوتامید، ۴۷۷، ۶۳۷
 فلوتیکازون، ۲۴۹
 فلورازپام، ۲۶۷، ۲۷۱
 فلوراکسن، ۶۱
 فلوراید، ۵۰۳
 فلورواوراسیل، ۶۳۱، ۶۳۲
 عوارض، ۶۳۲
 فارما کوکینتیک، ۶۳۲
 کاربردهای بالینی، ۶۳۲
 مکانیسم اثر، ۶۳۲
 فلوروکینولون، ۵۴۱
 فلوروکینولون‌ها، ۵۴۴
 طبقه‌بندی، ۵۴۴
 عوارض، ۵۴۵
 فارما کوکینتیک، ۵۴۴
 کاربردهای بالینی، ۵۴۵
 مقاومت، ۵۴۴
 مکانیسم اثر، ۵۴۴
 ۵ - فلوسیتوزین، ۵۶۳
 طبقه‌بندی و فارما کوکینتیک، ۵۶۳
 عوارض، ۵۶۳
 کاربردهای بالینی، ۵۶۳
 مکانیسم اثر، ۵۶۳
 فلوفنازین، ۳۳۸
 فلوکونازول، ۵۶۳
 فلومازایل، ۲۶۸، ۲۶۹، ۲۷۲، ۲۹۱
 فلونیزولید، ۲۴۹
 فلوواستاتین، ۴۱۵
 فلووکسامین، ۳۵۱
 فنتانیل، ۳۰۳، ۳۰۵
 فنتولامین، ۱۲۴، ۱۳۶، ۱۳۷
 فن سیکلیدین، ۳۰۲، ۳۷۸
 فنلزین، ۲۶۰، ۳۵۲، ۷۷۰
 فنل‌های کلردار، ۵۹۲
 فنوباریتال، ۶۰، ۲۷۰، ۲۷۱، ۲۸۸، ۲۹۰، ۲۹۳، ۲۹۴
 فنوتیازین، ۱۹، ۳۳۸، ۳۴۶، ۶۹۲
 فنوکسی‌بنزامین، ۱۹، ۱۲۴، ۱۳۷
 فنولنوپام، ۱۴۱
 فنی‌توئین، ۱۹، ۶۰، ۱۶۸، ۱۸۱، ۲۸۷، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۳، ۲۹۴، ۷۰۸
 فنیل‌افرین، ۱۰۹، ۱۱۳، ۱۳۰
 فنیل‌افرین موضعی، ۱۱۲
 فنیل‌ایزوپروپیل‌آمین، ۱۱۰، ۱۱۶
 فنیل‌پروپانول‌آمین، ۱۲۴
 فورانوکومارین، ۷۰۸
 فورموتروپول، ۱۱۵، ۲۴۵
 فوروزماید، ۱۳۶، ۱۹۶، ۵۰۳، ۵۰۶، ۷۶۶
 فوسکارنت، ۵۷۴
 فارما کوکینتیک، ۵۷۴
 کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۷۴
 مکانیسم اثر، ۵۷۴
 فولوسترانیت، ۴۷۵
 فولیتروپین آلفا، ۴۴۳
 فولیتروپین بتا، ۴۴۳
 فومپیزول، ۷۶۹
 فومیویرسن، ۵۷۴
 فونداپارینوکس، ۳۹۹
 فیبریلاسیون بطنی، ۱۷۶
 فیبریلاسیون دهلیزی، ۱۶۷، ۱۷۶
 فیتونادیون، ۴۰۶
 فیزوستیگمین، ۹۲، ۹۳
 فیلگراستیم، ۳۹۱، ۳۹۳
 فیناسترید، ۴۷۷

ق

قانون Fick، ۱۵

ک

کاپتوپریل، ۱۳۹، ۱۶۹، ۲۲۲، ۲۲۷

کاپرئوماپسین، ۵۵۴

کاپسایسین، ۲۲۴

کارآیی، ۳۴

کارباپنم، ۵۱۵

کارباریل، ۹۲

کارباکول، ۸۷

کاربامات، ۹۱، ۲۷۲

کاربامازپین، ۶۰، ۲۸۷، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۱، ۲۹۳، ۳۳۲

۷۰۸

کاردیومیویاتی هیپرتروفیک، ۱۶۹

کارسینوئید، ۴۴۲

کارسینوم، ۵۰۶

کارودیلول، ۱۲۵

کارودیلول، ۱۲۶، ۱۶۹، ۱۷۲

کافئین، ۲۴۷، ۳۷۷

کانامایسین، ۵۳۶

کاندیدیاز، ۵۲۶

کاهش برون‌ده قلب، ۱۶۲

کتامین، ۳۰۲، ۳۰۵

کترورلیکس، ۴۴۴

کتورولاک، ۴۲۶، ۴۳۵

کتوکونازول، ۴۶۴، ۴۶۵، ۴۷۷، ۵۶۳، ۷۰۸

کربی‌دوپا، ۳۲۹

کرن‌ایکتروس، ۵۴۸

کرومولین، ۲۵۰

فارماکوکینتیک، ۲۵۰

کاربردهای بالینی، ۲۵۱

مکانیسم اثر، ۲۵۰

کره آنتوز، ۳۳۵

کلاریترومایسین، ۵۲۷

کلامیدیا، ۵۲۶

کلامیدیا تراکوماتیس، ۵۲۸

کلبسیلا، ۵۱۳، ۵۱۵

کلبسیلا پنومونیه، ۵۱۴

کلرال هیدرات، ۲۷۲

کلرامفنیکل، ۵۲۵

استفاده‌های بالینی، ۵۲۵

طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک، ۵۲۵

عوارض، ۵۲۵

فعالیت ضد میکروبی، ۵۲۵

کلرپروپامید، ۴۸۷

کلرپرومازین، ۳۳۸

کلردیازپوکساید، ۲۸۱

کلرفنیرامین، ۲۰۹

کلروکین، ۱۸، ۶۰۵، ۶۰۹

طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک، ۶۰۵

عوارض، ۶۰۶

کاربردهای بالینی، ۶۰۶

مکانیسم اثر، ۶۰۵

کلرگزیدین، ۵۹۲

کلرید بنزالکونیوم، ۵۹۳

کلرید ستیل پیریدینیوم، ۵۹۳

کلرین، ۵۹۲

کلستریدیوم دیفیسیل، ۵۱۶

کلستریدیوم سوربیلی، ۴۷۵

کلستییول، ۴۱۷

کلستیرامین، ۴۱۷

کلسیولام، ۴۱۷

کلسی‌پوترین، ۵۰۰

کلسی‌تریول، ۴۹۹

کلسی‌تونین، ۵۰۱

کلسیم، ۴۹۷

کلشی‌سین، ۴۳۲، ۴۳۵

کلوییدوگرل، ۴۰۴

کلوتریمازول، ۵۶۶

کلوزاپین، ۳۳۹، ۳۴۲

کلوفازیمین، ۵۵۵

- کلومیپرامین، ۲۵۹
 کلومیفن، ۴۷۵
 کلونازپام، ۲۷۰، ۲۷۱، ۲۷۵، ۲۹۰، ۳۳۲
 کلونیدین، ۱۱۳، ۱۳۶، ۳۳۲، ۳۳۳
 کله کلسیفرول، ۴۹۸
 کلیرانس، ۴۶
 کلیندامایسین، ۵۲۸
 طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک، ۵۲۸
 کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۲۸
 کمپلکس گلوکونات فریک سدیم، ۳۸۸
 کم‌خونی بدخیم، ۳۸۶
 کم‌خونی مگالوبلاستیک، ۳۸۶، ۳۸۹
 کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک، ۳۸۶
 کم‌خونی همولیتیک، ۵۸۲
 گنی‌واپتان، ۴۴۵
 کوتیپاین، ۳۳۹
 کوآنزیم Q10، ۷۰۳
 عوارض، ۷۰۳
 فارماکولوژی، ۷۰۳
 ماهیت، ۷۰۳
 کوآرکتاسیون آئورت، ۱۳۴
 کوپالامین، ۳۹۳
 کوتاه‌قدی ناشناخته، ۴۴۱
 کورتیزول، ۴۶۰
 کورتیکواستروئید، ۲۳۲، ۴۳۰
 کورتیکواستروئیدها، ۲۴۹، ۶۴۷
 عوارض، ۶۴۸
 فارماکوکینتیک، ۲۴۹
 کاربردهای بالینی، ۲۴۹، ۶۴۸
 مکانیسم اثر، ۲۴۹، ۶۴۷
 کوکائین، ۱۱۰، ۱۲۴، ۲۶۰، ۳۱۰، ۳۱۲، ۳۱۴، ۳۷۸
 کوکسیدوئیلومایکوز، ۵۶۸
 کولیت غشای کاذب، ۵۲۹، ۶۰۴
 کولین‌استراز، ۳۱۷
 کولینوسپتور، ۷۶
 کومارین، ۲۷۲
 کونیواپتان، ۲۰۰، ۲۰۱
 کینتیک چرخه سلولی، ۶۲۶
 کینتیک درجه صفر، ۲۷۸
 کینوپریستین، ۵۲۹
 کینیدین، ۷۰۸
 کینین، ۲۲۳، ۶۰۷
 گاباپنتین، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۳۲۰، ۳۳۲
 گاز آرسین، ۶۷۰
 گاستروپارزی دیابتی، ۷۶۴
 گاسترینوما، ۴۴۲
 گاما - آمینوبوتیریک اسید، ۲۵۹
 گاما بنزن هگزاکلرید، ۵۹۲
 گانسیکلوویر، ۵۷۳
 فارماکوکینتیک، ۵۷۳
 کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۷۳
 مکانیسم اثر، ۵۷۳
 گانیرلیکس، ۴۴۴
 گرانیسترون، ۶۹۲
 گریزئوفولون، ۵۶۵
 فارماکوکینتیک، ۵۶۵
 کاربردهای بالینی و عوارض، ۵۶۵
 مکانیسم اثر، ۵۶۵
 گزنوبیوتیک‌ها، ۵۷
 گل سنت جونز، ۷۰۲، ۷۰۶
 گل علف چای، ۷۱۴
 گلوبولین ضدلنفوسیت و گلوبولین ضدتیموسیت، ۶۴۹
 عوارض، ۶۴۹
 کاربردهای بالینی، ۶۴۹
 مکانیسم اثر، ۶۴۹
 گلوبولین متصل‌شونده به تیروکسین، ۴۵۱
 گلوکاگون، ۴۸۸، ۴۹۱، ۴۹۲
 شیمی، مکانیسم و اثرات، ۴۹۱
 کاربردهای بالینی، ۴۹۲
 گلوکاگونوما، ۴۴۲
 گلوکوزامین، ۷۰۳

گیرنده‌های نیکوتینی، ۷۷
گیرنده‌های یدکی، ۳۴

لابتالول، ۱۶۹، ۱۲۶، ۱۲۵
لاتانوپروست، ۲۳۲
لاموتریزین، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۳
لامیوودین، ۵۷۶
لانرئوتید، ۴۴۲
لایزرژیک اسید دی‌اتیل آمید، ۳۷۹
لیپروودین، ۴۰۰
لتروزول، ۴۷۵
لرزش، ۳۳۲
لرزش فیزیولوژیک و اساسی، ۳۳۲
لرزش وضعیتی، ۳۳۲
لغزش اپی‌فیز سر فمور، ۴۴۱
لنفوسیت‌های B، ۶۴۶
لنگش متناوب، ۴۰۶
لنوگراستیم، ۳۹۱
لو - انکفالین، ۲۶۳
لوبلین، ۸۷
لوپرامید، ۱۰۲، ۶۹۱
لوپرولید، ۴۴۳، ۴۷۵، ۴۷۷، ۶۳۷
لوپوس اریتماتوز، ۴۳۱
لوپوس اریتماتوی سیستمیک، ۶۴۷
لوپیناویر، ۵۷۸
لوتروپین، ۴۴۳
لوتیراستام، ۲۹۰
لوراتادین، ۲۱۰
لورازپام، ۲۶۸، ۲۸۱، ۲۹۰
لوزارتان، ۱۳۹، ۱۶۹، ۲۲۲، ۲۲۷
لوسمی میلوزن مزمن، ۷۵۱
لوکسایین، ۳۳۹
لوکوورین، ۶۲۹
لوگل، ۷۷۶
لووتیروکسین، ۴۵۲

عوارض، ۷۰۴
فارماکولوژی، ۷۰۴
ماهیت، ۷۰۳
گلوکوکورتیکوئیدها، ۴۵۹، ۵۰۲، ۶۳۷
اثرات بر بافت‌ها، ۴۵۹
سمیت، ۴۶۲
کاربردهای بالینی، ۴۶۱
مکانیسم اثر، ۴۵۹
گلوکوکورتیکوئیدهای صنعتی، ۴۶۰
گلوکوم زاویه باز، ۱۲۶
گلی‌بوراید، ۴۸۷
گلیپیزاید، ۴۸۷
گلیسین، ۲۵۹، ۲۶۳
گلیکوپیرولات، ۳۲۳
گلیکوزیدهای دیریتالی، ۱۶۴
اثرات قلبی، ۱۶۵
تداخلات، ۱۶۷
فارما کوینتیک، ۱۶۴
کاربردهای بالینی، ۱۶۷
مسمومیت، ۱۶۷
مکانیسم اثر، ۱۶۵
گلیمپرید، ۴۸۷
گواتر، ۴۵۲
گوانادریل، ۱۲۶
گوانتیدین، ۷۶، ۱۳۶
گوانیل سیکلاز، ۲۲۴
گوسرلین، ۶۳۷
گیاه انگشتانه، ۱۶۵
گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa، ۴۰۵
گیرنده‌ها، ۳۱
گیرنده‌های آلفا، ۷۷
گیرنده‌های بتا، ۷۷
گیرنده‌های خودی، ۸۰
گیرنده‌های دوپامین، ۳۳۹
گیرنده‌های دوپامینی، ۷۷
گیرنده‌های غیرخودی، ۸۰
گیرنده‌های موسکارینی، ۷۶

مایکوپلازما پنومونیه، ۵۲۶	لوودوپا، ۱۹، ۳۲۹
مبندازول، ۶۲۰	لووفلوکساسین، ۵۴۴، ۷۵۲
سمیت، ۶۲۰	لیپواکسیژناز، ۲۲۹
کاربردهای بالینی، ۶۲۰	لیتیم، ۱۹، ۳۴۲، ۳۴۶
مکانیسم اثر، ۶۲۰	سمیت، ۳۴۴
مپریدین، ۳۲۸، ۷۷۴	فارماکوکینتیک، ۳۴۲
متابولیسم داروها، ۵۷	کاربرد بالینی، ۳۴۳
عوامل دخیل در سرعت، ۵۹	مکانیسم اثر، ۳۴۳
محل‌ها، ۵۹	لیدوکائین، ۱۶۸، ۱۷۹، ۱۸۲، ۱۸۷، ۳۵۹، ۷۶۶
متابولیسم سمی، ۶۱	لیستریا منوسیتوزن، ۵۱۳
متابولیسم عبور اول، ۱۹	لیندان، ۵۹۲
متاپروترنول، ۱۱۳، ۲۴۵	لینزولید، ۵۲۵، ۵۲۹
متادون، ۴۳۵	لیوتیرونین، ۷۵۳
متاسکوپولامین، ۱۰۲	
مناکولین، ۸۷	
متامفتامین، ۳۷۷	
متانفرین، ۷۵	
مت - انکفالین، ۲۶۳	
مترونیدازول، ۲۷۹، ۵۸۹، ۶۰۹	ماده P، ۷۶، ۲۲۱، ۲۲۴، ۲۲۶
سمیت، ۵۹۰	ماده کُند واکنشگر آنافیلاکسی، ۲۳۱
فارماکوکینتیک، ۵۸۹	ماده P، ۳۷۱
کاربردهای بالینی، ۵۸۹	ماری جوانا، ۳۷۹
مکانیسم‌ها، ۵۸۹	اثرات، ۳۷۹
مترونیدازول و تینیدازول، ۶۰۹	طبقه‌بندی، ۳۷۹
سمیت، ۶۱۰	کانابینوئیدها، ۳۷۹
فارماکوکینتیک، ۶۰۹	ماستوسیتوز، ۱۲۴
کاربردهای بالینی، ۶۱۰	ماستوسیتوز سیستمیک، ۲۰۸
مکانیسم اثر، ۶۰۹	ماکروئیدها، ۵۲۷
متریفونات، ۹۲، ۶۲۲	طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک، ۵۲۷
متفورمین، ۴۸۸	عوارض، ۵۲۸
متنمین، ۵۹۱	فعالیت ضدباکتری، ۵۲۷
متوپرولول، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۳۰، ۱۶۹	کاربردهای بالینی، ۵۲۷
متوترکسات، ۴۳۱، ۶۳۱	مالاتوکسون، ۹۳
عوارض، ۶۳۱	مالاتیون، ۹۲، ۹۳
فارماکوکینتیک، ۶۳۱	مالاریا، ۶۰۶، ۷۴۸
کاربردهای بالینی، ۶۳۱	مانیتول، ۱۹۹
مکانیسم اثر و مقاومت، ۶۳۱	ماهوانگ، ۷۰۰
	مایکوباکتریوم آویوم، ۵۲۷
	مایکوپلازما، ۵۲۶

- متوکسی فلوران، ۲۹۹، ۳۰۱
 متوکلوپرامید، ۶۹۱
 متوهگزیتال، ۳۰۲
 متهموگلوبینمی، ۱۵۳
 متی راپون، ۴۶۴
 متیروزین، ۷۵، ۷۶
 متی سلین، ۵۱۲
 متیل دوبا، ۱۳۶، ۴۴۷
 متیل فنیدیت، ۱۱۵
 متیل گزانتین، ۲۴۷
 فارما کوکینتیک، ۲۴۷
 کاربردهای بالینی، ۲۴۸
 مکانیسم اثر و اثرات، ۲۴۷
 متیل نورایی نفرین، ۱۳۶
 محرک های ترشح انسولین، ۴۸۷
 عوارض، ۴۸۷
 مکانیسم و اثرات، ۴۸۷
 مربرومین، ۵۹۲
 مرکاپتوپورین، ۶۳۱
 مرکاپتوپورین و تیوگوانین، ۶۳۲
 عوارض، ۶۳۲
 فارما کوکینتیک، ۶۳۲
 کاربردهای بالینی، ۶۳۲
 مکانیسم اثر و مقاومت، ۶۳۲
 مروپنم، ۵۱۵
 مسدودکننده های بتا، ۱۵۵، ۱۸۲
 اثرات، ۱۵۶
 طبقه بندی، ۱۵۵
 مکانیسم اثر، ۱۵۵
 مسدودکننده های کانال پتاسیم، ۱۸۳
 مسدودکننده های کانال کلسیم، ۱۵۴، ۱۸۴
 اثرات، ۱۵۵
 سمیت، ۱۵۵
 طبقه بندی، ۱۵۴
 فارما کوکینتیک، ۱۵۴
 مکانیسم اثر، ۱۵۴
 مسکالین، ۳۷۹
 مسکن های اویوئید، ۳۷۶
 اثرات، ۳۷۶
 ترک، ۳۷۷
 مسمومیت با سیانید، ۱۵۴
 مسمومیت جیوه آلی، ۶۷۱
 مسمومیت حاد آرسنیک، ۶۷۰
 مسمومیت حاد جیوه، ۶۷۱
 مسمومیت حاد سرب، ۶۶۹
 مسمومیت سرب آلی، ۶۷۰
 مسمومیت مزمن آرسنیک، ۶۷۰
 مسمومیت مزمن جیوه، ۶۷۱
 مسمومیت مزمن سرب، ۶۷۰
 مسنا، ۶۲۹، ۶۳۰
 مشتقات اسید فیریک، ۴۲۰
 سمیت، ۴۲۰
 کاربردهای بالینی، ۴۲۰
 مکانیسم و اثرات، ۴۲۰
 معکوس شدن عمل ایی نفرین، ۱۲۳
 مفلوکین، ۶۰۷
 سمیت، ۶۰۷
 طبقه بندی و فارما کوکینتیک، ۶۰۷
 کاربردهای بالینی، ۶۰۷
 مقاومت میکروبی، ۵۰۹
 مقلدهای کلسیم، ۵۰۳
 مقلدهای کولین با اثر غیرمستقیم، ۹۱
 سمیت، ۹۲
 طبقه بندی، ۹۱
 کاربردهای بالینی، ۹۲
 مکانیسم اثر، ۹۲
 مکاسرمین، ۴۴۰، ۴۴۱
 مکامیلامین، ۱۰۳
 مکانیسم موسکارینی، ۸۸
 مکانیسم نیکوتینی، ۸۸
 مکلوراتامین، ۶۳۰
 عوارض، ۶۳۰
 کاربردهای بالینی، ۶۳۰
 مکانیسم اثر و فارما کوکینتیک، ۶۳۰

مهارکننده‌های فسفودی‌استراز، ۱۶۹	مکلیزین، ۲۱۰
مهارکننده‌های کربنیک آنهیدراز، ۱۹۴	مگزیتین، ۱۸۲
اثرات، ۱۹۴	ملاتونین، ۷۰۴
کاربردهای بالینی، ۱۹۵	عوارض، ۷۰۴
مکانیسم اثر، ۱۹۴	فارماکولوژی، ۷۰۴
مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز، ۴۳۳	ماهیت، ۷۰۴
اثرات، ۴۳۳	ملار سوپرول، ۶۱۲
عوارض و تداخلات دارویی، ۴۳۳	ملین، ۶۹۱
فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی، ۴۳۳	منحنی دوز- پاسخ، ۷۴۲
مکانیسم اثر، ۴۳۳	منتزیت کریبتوکوکی، ۵۶۸
مهارکننده‌های مستقیم ترومبین، ۴۰۰	منواکسید کربن، ۶۶۱
سمیت، ۴۰۱	اثرات، ۶۶۲
شیمی و فارکوکینتیک، ۴۰۰	درمان، ۶۶۲
کاربردهای بالینی، ۴۰۱	منوباکام، ۵۱۵
مکانیسم و اثرات، ۴۰۱	منوتروپین، ۴۴۳
مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز، ۳۵۳	منیزیم، ۱۶۸، ۱۸۵
مهارکننده‌های وازوپیتیداز، ۲۲۲	موالونات، ۴۱۵
مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، ۴۱۵	موپروسین، ۵۹۰
سمیت، ۴۱۶	عوارض، ۵۹۰
کاربردهای بالینی، ۴۱۶	فارماکوکینتیک و کاربردهای بالینی، ۵۹۰
مکانیسم و اثرات، ۴۱۵	مکانیسم اثر، ۵۹۰
مهارکننده‌های MAO، ۷۵، ۱۳۷، ۳۵۲	موراکسلا کاتارالیس، ۵۲۸
مهارکننده‌های ۵a - ردوکتاز، ۴۷۷	مورفین، ۳۰۳، ۴۳۵
مهارکننده‌های a - گلوکوزیداز، ۴۹۰	مورکسلا کاتارالیس، ۵۱۳، ۵۱۴
مهارکننده a - گلوکوزیداز	موسکارین، ۷۶، ۸۷
عوارض، ۴۹۰	موکسی‌فلوکساسین، ۵۴۴
مکانیسم و اثرات، ۴۹۰	مولکول‌های عمل‌کننده، ۳۱
مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، ۳۵۳	مومتازون، ۲۴۹
محدود، ۶۶۷	موتله‌لوکاست، ۲۳۲، ۲۳۳، ۲۵۰
میانگین دوز مرگبار، ۳۳	مهارکننده‌های آروماتاز، ۴۷۵، ۶۳۷
میانگین دوز مؤثر، ۳۳	مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، ۳۵۱
میانۀ دوز سمی، ۳۳	مهارکننده‌های بازجذب سروتونین، ۲۱۳
میفرادیل، ۶۱	مهارکننده‌های بتا-لاکتاماز، ۵۱۵
میترامایسین، ۵۰۳	مهارکننده‌های پروتاز، ۵۷۷
میتومایسین، ۶۳۵	مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی، ۵۷۷
عوارض، ۶۳۵	مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی، ۵۷۵
کاربردهای بالینی، ۶۳۵	مهارکننده‌های خودکشی‌کننده، ۶۱

نجات توسط لوکوورین، ۶۳۲
 نخل بادبزنی، ۷۰۳، ۷۰۶
 عوارض و تداخلات دارویی، ۷۰۳
 فارماکولوژی، ۷۰۳
 ماهیت، ۷۰۳
 ندوکرومیل، ۲۵۰
 فارماکوکیتیک، ۲۵۰
 کاربردهای بالینی، ۲۵۱
 مکانیسم اثر، ۲۵۰
 نزیریتاید، ۱۶۴، ۱۷۲، ۲۲۴
 نفسیلین، ۵۱۳
 نقرس، ۴۲۵، ۷۷۶
 نقره، ۵۹۲
 نکروز سمی اییدرم، ۷۷۵
 نکرولیز سمی اییدرم، ۵۷۷
 نلفیناویر، ۵۷۸
 نمک‌های یدید، ۴۵۴
 نوپروستون، ۲۳۲
 نوراپی نفرین، ۷۵، ۷۶، ۱۱۰، ۱۱۳، ۱۲۴، ۱۲۶، ۱۳۷، ۲۶۰، ۲۶۵، ۳۵۸، ۷۴۱
 نوراتیندرون، ۶۱، ۴۷۱
 نورالژی پس از هرپس، ۲۹۰
 نورژسترل، ۴۷۱
 نورژستیمات، ۴۷۱
 نورفلوکساسین، ۵۴۴
 نورمتانفرین، ۷۵
 نوروپاتی، ۶۳۹
 نوروپاتی محیطی، ۵۵۷
 نوروپیتید Y، ۷۶، ۲۲۱، ۲۲۴
 نوروتنسن، ۷۶
 نوروکینین، ۲۲۴
 نوروکینین A، ۲۲۴
 نوروکینین B، ۲۲۴
 نیاسین، ۴۱۹
 سمیت، ۴۱۹
 کاربردهای بالینی، ۴۱۹
 مکانیسم و اثرات، ۴۱۹

مکانیسم اثر و فارماکوکیتیک، ۶۳۵
 میدازولام، ۲۷۰، ۲۷۱، ۳۰۲
 میدریاز، ۳۳۵
 میدودرین، ۱۱۶
 میرتازاپین، ۳۵۹
 میزوپروستول، ۲۳۲
 میفپریستون، ۲۳۲، ۴۶۴، ۴۷۵
 میکوفنولات موفتیل، ۶۴۹
 عوارض، ۶۴۹
 کاربردهای بالینی، ۶۴۹
 مکانیسم اثر، ۶۴۹
 میکونازول، ۵۶۶
 میگرن، ۲۱۵
 میلرینون، ۱۶۹
 مینرالوکورتیکوئیدها، ۴۶۳
 مینوسیکلین، ۵۲۶
 مینوکسیدیل، ۱۳۸

ن

نئوستیگمین، ۹۱، ۹۲، ۹۵، ۳۲۴
 نئوماپسین، ۵۳۶
 ناتگلینید، ۴۸۷
 نادولول، ۱۲۶
 ناراتریتان، ۲۱۲
 نارسایی قلبی، ۱۶۲
 پاتوفیزیولوژی، ۱۶۲
 راهبردهای درمان، ۱۶۳
 نارسایی مزمن قشر آدرنال، ۴۶۱
 ناسازگاری دارویی، ۷۰۷
 نافارلین، ۶۳۷
 ناقل وزیکولی منوآمین، ۷۵
 نالتراکسون، ۲۸۱
 نالوکسان، ۳۰۳، ۴۳۵، ۷۷۱
 ناهنجاری ایشیتین، ۳۴۴
 نبیلولول، ۱۳۸
 نتیلماپسین، ۵۳۶

وارفارین، ۱۸، ۴۰۲، ۵۶۵، ۷۴۷	نیتازوکسانید، ۶۱۰
سمیت، ۴۰۲	نیترات، ۲۴۰
شیمی و فارماکوکینتیک، ۴۰۲	نیترات گالیوم، ۵۰۳
کاربردهای بالینی، ۴۰۲	نیترات نقره، ۵۹۲
مکانیسم و اثرات، ۴۰۲	نیترات‌ها، ۱۵۱
وارنیکلین، ۹۰، ۱۰۴	اثر بر سایر اعضای بدن، ۱۵۳
وازوپرسین، ۲۲۱، ۴۴۵	طبقه‌بندی، ۱۵۱
واکنش شبه دی‌سولفیرام، ۵۹۰، ۶۰۰	عوارض، ۱۵۳
واکنش مازوتی، ۶۲۴	فارماکوکینتیک، ۱۵۱
والاسیکلوویر، ۵۷۳	کاربردهای بالینی، ۱۵۳
والدکوکسیب، ۴۲۹	مکانیسم اثر، ۱۵۲
والزارتان، ۲۲۲	نیتروپروساید، ۱۳۹، ۱۴۱، ۱۷۰، ۲۴۰
وانکومايسين، ۵۱۰، ۵۱۶	نیتروفورانتوئین، ۵۹۱
وراپامیل، ۶۱، ۱۳۸، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۶۷، ۱۸۴	نیتروگلیسرین، ۱۵۸، ۱۷۰، ۷۶۴
وضعیت تعادل، ۳۵	نیترومرسول، ۵۹۲
وکورونیوم، ۳۱۶	نیتريت، ۲۴۰
وُوریکونازول، ۵۶۳	نیتريت‌ها، ۱۵۳، ۱۵۸
ویتامین B12، ۱۵، ۳۸۶، ۳۸۸، ۳۹۳، ۶۹۰	نیتريت‌های آلی، ۳۷۹
فارماکودینامیک، ۳۸۹	نیتريك اكسيد سنتاز، ۲۳۹
فارماکوکینتیک، ۳۸۹	نیزاتیدین، ۲۱۱
کاربرد بالینی، ۳۸۹	نیستاتین، ۵۶۶
مسمومیت، ۳۸۹	نیسریا، ۵۱۴
ویتامین D، ۴۹۷، ۴۹۸، ۵۰۵	نیسریا گونوره، ۵۱۲
ویتامین D3، ۵۰۵	نیسریا منتریتیدیس، ۵۲۵
ویتامین K، ۴۰۲، ۴۰۳، ۴۰۶، ۴۱۹	نیفدیین، ۱۲۸، ۱۵۴، ۱۵۵
ویتامین K1، ۴۱۰	نیفور تیموکس، ۶۱۲
ویدارابین، ۵۷۴	نیکلوزامید، ۶۲۲
ویگاباترین، ۲۸۸	سمیت، ۶۲۲
وین‌بلاستین، ۶۳۳	کاربردهای بالینی، ۶۲۲
وین‌بلاستین، وین‌کریستین، وینورلین، ۶۳۳	مکانیسم اثر، ۶۲۲
سمیت، ۶۳۳	نیکوتین، ۸۷، ۱۰۴، ۱۰۶، ۳۷۷
فارماکوکینتیک، ۶۳۳	نیمه عمر، ۴۷
کاربردهای بالینی، ۶۳۳	نیمه عمر حذفی، ۱۹
مکانیسم اثر، ۶۳۳	
وین‌کریستین، ۶۳۳	
وینورلین، ۶۳۳	

- هوشبرها، ۳۷۹
- هوماتروپین، ۱۰۱
- هیپاراتیروئیدی، ۵۰۶
- هیپرپروتئینمی، ۴۱۴
- هیپرپرولاکینمی، ۲۱۵، ۳۴۶، ۴۴۷
- هیپرپلازی خوش خیم پروستات، ۱۲۵، ۴۶۹، ۷۴۲
- هیپرترمی بدخیم، ۳۰۱، ۳۰۵، ۳۲۱
- هیپرکالمی، ۱۸۷
- هیپرگلیسمی، ۴۴۱
- هیپرلیپوپروتئینمی
- بیماریزایی، ۴۱۴
- داروها، ۴۱۵
- روش های درمانی، ۴۱۴
- هیپوکلریت سدیم، ۵۹۲، ۵۹۵
- هیپوگلیسمی، ۱۲۷
- هیدرالازین، ۱۳۸، ۱۴۰، ۷۶۵
- هیدروکسید آلومینیوم، ۶۸۸
- هیدروکسید منیزیم، ۶۸۸
- هیدروکسی کلروکین، ۴۳۱
- هیدروکلروتیازید، ۱۳۶
- هیدروکورتیزون، ۲۴۹
- هیرودین، ۴۰۰
- هیستامین، ۸۰، ۲۰۸، ۲۲۶، ۲۵۳، ۳۱۹
- اثرات، ۲۰۸
- کاربرد بالینی، ۲۰۹
- گیرنده ها، ۲۰۸
- هالازون، ۵۹۲
- هالوپریدول، ۳۳۸
- هالوتان، ۲۹۹، ۳۰۱، ۳۰۵
- هالوژن ها، ۵۹۱
- هالوفانتترین، ۶۰۸
- هیپاتیت B، ۲۸۰
- هیپاتیت C، ۲۸۰
- هیپارین، ۳۹۹
- سمیت، ۴۰۰
- شیمی، ۳۹۹
- کاربردهای بالینی، ۴۰۰
- مکانیسم و اثرات، ۳۹۹
- هتروسیکلیک، ۳۵۱
- هگزاکلروفن، ۵۹۲
- هگزامتونیوم، ۱۰۳، ۱۲۹، ۱۳۶
- هموفیلوس، ۵۱۴
- هموفیلوس آنفلوانزا، ۵۱۳، ۵۱۴، ۵۱۶، ۵۲۵
- هموفیلی A، ۴۰۷
- هموکروماتوز، ۳۸۸
- هموگلوبین A1C، ۴۸۵
- همی کولینوم، ۷۴
- هورمون آزادکننده گونادوتروپین، ۴۴۳
- هورمون آنتی دیورتیک، ۱۹۸، ۲۰۰
- هورمون پاراتیروئید، ۴۹۷
- هورمون رشد، ۴۴۰
- هورمون ضدادراری، ۴۴۵
- هورمون لوتئینیزه کننده، ۴۴۳
- هورمون محرک فولیکول، ۴۴۳
- هورمون های تخمدان، ۴۶۹
- هورمون های تیروئیدی، ۴۵۱
- ساخت و انتقال، ۴۵۱
- مکانیسم اثر، ۴۵۲
- هورمونهای هیپوتالاموسی، ۴۴۰
- هورمون های هیپوفیز خلفی، ۴۴۵
- هورمونهای هیپوفیزی، ۴۴۰
- ید رادیواکتیو، ۴۵۴
- یدوکلینول، ۶۰۹
- یونیتیول، ۶۷۲
- عوارض، ۶۷۳
- کاربردهای بالینی، ۶۷۲
- یوهیمبین، ۱۲۲



A. J. Trevor, Ph.D., B. G. Katzung, M.D., Ph.D.
M. Kruidering-Hall, Ph.D.

PHARMACOLOGY

Examination and Board Review

11'th Edition

Translated by: H. Khalili, Pharm.D., A. Sotoodehnia, M.D.
Introduction by: B. Jahangiri, M.S., Ph.D.



مرکز بخش: ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰
تهران، بلوار کشاورز، بین کارنگر و آذر، شماره ۲۹۲
www.arjmandpub.com



انتشارات ارجمند